



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Uw kenmerk : DGV/BMO-U-932542
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71 Publicatienr. 2014/26
Bijlagen : 2
Datum : 11 november 2014

Geachte minister,

Op verzoek van uw voorganger (zie Bijlage A) leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (Commissie GBBS) van de Gezondheidsraad (zie bijlage B) gezondheidskundige advieswaarden of risicogetallen af voor stoffen in de lucht waaraan mensen beroepsmatig blootgesteld kunnen worden. Deze aanbevelingen vormen de basis voor wettelijke grenswaarden, vast te stellen door de minister, waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden.

In dit briefadvies, getoetst door de Beraadsgroep Gezondheid en omgeving, bericht ik u over de bevindingen van de commissie met betrekking tot de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan ethyleenoxide. Ethyleenoxide wordt onder meer gebruikt voor de sterilisatie van medische producten, en als grondstof voor de bereiding van polyethyleenoxide, ethaandiol en ethanolamines.

Classificatie en werkingsmechanisme

De Europese Unie heeft ethyleenoxide voor carcinogeniteit geclassificeerd in categorie 1B ('de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens'). Het International Agency on Research on Cancer (IARC) concludeerde in 2012 dat er beperkt bewijs was in de mens voor een causale relatie tussen ethyleenoxide en lymfatische en hematopoïetische vormen van kanker (specifiek lymfoïde tumoren, namelijk non-Hodgkin lymfomen, multiple myelomen en chronische lymfoïde leukemie). Er is volgens IARC daarentegen voldoende bewijs voor carcinogeniteit van ethyleenoxide in proefdieren.¹ Omdat IARC (overtuigende) positieve genotoxiciteitsgegevens ook meeweegt in de besluitvorming, is ethyleenoxide uiteindelijk geclassificeerd in categorie 1 ('de stof is kankerverwekkend voor de mens').

De Subcommissie Classificatie carcinogene stoffen van de Gezondheidsraad heeft op verzoek van de Commissie GBBS de kankerverwekkende eigenschappen en het werkingsmechanisme van



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 2
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

ethyleenoxide beoordeeld. Deze subcommissie bevestigt de classificatie van de Europese Commissie in categorie 1B. Verder concludeert de subcommissie dat ethyleenoxide directe schade kan toebrengen aan het DNA en dus beschouwd moet worden als een genotoxisch carcinogeen met een stochastisch werkingsmechanisme. Dit betekent dat de Commissie GBBS voor ethyleenoxide, op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten, geen 'veilig' blootstellingniveau aan kan geven waaronder geen effecten (in dit geval kanker) meer optreden.² In zo'n geval berekent de Gezondheidsraad de concentraties in de lucht die samenhangen met een extra kans van 4 per 1.000 en 4 per 100.000 op (overlijden aan) kanker door beroepsmatige blootstelling aan stoffen, de zogenoemde risicogetallen.³

Huidige Nederlandse grenswaarde

Op basis van een advies van de Werkgroep van Deskundigen (WGD)^a uit 1989⁴, heeft de toenmalige bewindspersoon de huidige wettelijke grenswaarde voor ethyleenoxide vastgesteld op 0,84 mg/m³ (overeenkomend met een extra risico op sterfte door kanker van 4 per 1.000). De WGD baseerde zijn advies op gegevens uit dierproeven. Sinds 1989 zijn er meer gegevens beschikbaar gekomen en is de methodiek van risicobeoordeling veranderd.

Evaluaties van andere internationale organisaties

De gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan ethyleenoxide zijn recentelijk door enkele internationale organisaties beoordeeld. De Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) van de Europese Unie heeft in 2012 een advies over de risico's van ethyleenoxide uitgebracht.⁵ Ook de Duitse Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) heeft recentelijk een advies over ethyleenoxide gepubliceerd.⁶ Door beide organisaties zijn risico's van beroepsmatige blootstelling aan ethyleenoxide berekend. De Commissie GBBS heeft de adviezen van de SCOEL en AGS onder de loep genomen, en heeft beoordeeld of de daarin voorgestelde risicogetallen als uitgangspunt kunnen dienen voor een wettelijke grenswaarde in Nederland.

^a Een voorganger van de Commissie GBBS.



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 3
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

SCOEL (2012)

De SCOEL⁵ constateert dat ethyleenoxide in lage concentraties endogeen aanwezig is in het menselijk lichaam en wijst erop dat een lage beroepsmatige blootstelling aan ethyleenoxide niet leidt tot een statistisch significante verhoging van N7-(2-hydroxyethyl)guanine (HOEtG), het voornaamste door ethyleenoxide gevormde DNA-adduct. Dit kan er volgens de SCOEL op duiden dat bij lage blootstelling de genotoxische effecten van ethyleenoxide in de mens verwaarloosbaar zijn. Een veilige effectdrempel voor ethyleenoxide is echter volgens de SCOEL, op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens, niet vast te stellen.

De SCOEL betwijfelt de relevantie van de typen tumoren die zijn gevonden in proefdieren na blootstelling aan ethyleenoxide en concentreert zich voor een risicoschatting op de epidemiologische gegevens. Volgens de SCOEL is de meest betrouwbare epidemiologische analyse die van Valdez-Flores e.a. (2011)⁷. Deze auteurs hebben aantallen lymfoïde tumoren in twee beroepscohorten⁸⁻¹⁰ gecombineerd geanalyseerd en voor verschillende risiconiveaus risicogetallen afgeleid. De SCOEL heeft deze risicogetallen rechtstreeks overgenomen in haar advies, waaronder:

- 39,1 mg/m³, overeenkomstig met een extra kans op kanker van 4 per 1.000
- 0,5 mg/m³, overeenkomstig met een extra kans op kanker van 4 per 100.000.

AGS (2011)

De AGS⁶ is om diverse redenen van mening dat het op basis van epidemiologische gegevens niet mogelijk is betrouwbaar kankerrisico's vast te stellen:

- er is geen of beperkt bewijs voor carcinogeniteit in de epidemiologische studies
- de individuele epidemiologische studies hebben inconsistente resultaten
- er zijn methodologische beperkingen in de gepubliceerde analyses.

De AGS gaat daarom uit van dierstudies voor het berekenen van risicogetallen. Er zijn carcinogeniteitsgegevens beschikbaar van ratten en muizen. In ratten zijn onder andere hersentumoren, leukemie en mesothelioom van het peritoneum gevonden.¹¹ In muizen leidde blootstelling aan ethyleenoxide tot longtumoren (adenoma en carcinoma in de alveoli/bronchi).¹²

Op basis van deze laatste gegevens heeft de AGS de volgende risicogetallen berekend:

- 2,36 mg/m³, overeenkomstig met een extra kans op kanker van 4 per 1.000,
- 0,02 mg/m³, overeenkomstig met een extra kans op kanker van 4 per 100.000.



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 4
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

Evaluatie Gezondheidsraad

Voor het berekenen van de risico's op (sterfte door) kanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling heeft de commissie een leidraad opgesteld.³ De commissie berekent risicogetallen bij voorkeur op basis van epidemiologisch onderzoek, aangezien zo onzekerheden worden voorkomen die geassocieerd zijn met biologische verschillen tussen mens en dier. Bovendien zijn de blootstellingcondities in epidemiologisch onderzoek, in tegenstelling tot die in dierstudies, in het algemeen een goede afspiegeling van de blootstellingomstandigheden op de werkplek.

Er is een groot aantal epidemiologische studies beschikbaar waarin mogelijke carcinogene effecten van ethyleenoxide worden bestudeerd. In enkele van deze studies zijn associaties gevonden tussen de blootstelling aan ethyleenoxide en kanker, met name voor vormen van kanker met een lymfatische/hematopoïetische oorsprong. De commissie wijst er op dat de evaluatie van deze typen kanker bemoeilijkt wordt doordat de indeling ervan in de tijd is veranderd. Dit betekent dat de resultaten van de studies die over meerdere decennia zijn gepubliceerd onderling moeilijk te vergelijken zijn. Ook zijn in veel van deze cohortstudies werknemers niet alleen blootgesteld aan ethyleenoxide, maar vond er ook blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen plaats. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de gegevens.

De commissie concludeert dat er onvoldoende epidemiologisch bewijs is om te kunnen spreken van een causale relatie tussen blootstelling aan ethyleenoxide en een risico op kanker voor de mens. In de bestudeerde cohorten worden gemiddeld niet meer gevallen van kanker gevonden dan in de algemene bevolking. Bovendien toont het merendeel van de studies geen verhoogde risico's op kanker aan bij specifieke blootstellingen. De resultaten van studies waarin wel een verhoogd risico is gevonden, zijn niet consistent (met andere woorden, een positieve bevinding wordt niet in een andere studie bevestigd). De SCOEL gebruikt desondanks voor haar advies risicogetallen die door Valdez-Flores e.a. zijn berekend op basis van epidemiologische gegevens.⁷ Uitgangspunt voor deze berekeningen is een statistisch niet-significante relatie tussen blootstelling aan ethyleenoxide en het ontstaan van lymfoïde tumoren.¹⁰ De commissie vindt het op methodologische gronden discutabel om op basis van een onzekere blootstellingresponsrelatie een risicogetal af te leiden.

Als alternatief voor epidemiologische gegevens gebruikt de commissie volgens haar leidraad gegevens uit dierexperimenteel onderzoek voor het berekenen van risicogetallen. Dit komt overeen met het uitgangspunt dat de AGS gebruikt voor het afleiden van risicogetallen voor ethyleenoxide. De methodiek die de AGS hanteert is vergelijkbaar met die van de Gezondheidsraad. De tumoren die bij blootstelling aan de laagste concentraties ethyleenoxide worden gevonden betreffen



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 5
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

mononuclear cell (MNC) leukemie (in de rat) en longtumoren (in de muis).^{11,12} De AGS betwijfelt of het type leukemie dat ontstaat in ratten na blootstelling aan ethyleenoxide, relevant is voor de mens. Zij baseert zich daarom voor haar berekening op het ontstaan van longtumoren in muizen.

De commissie is van mening dat de relevantie voor de mens van beide tumoren onduidelijk is. MNC leukemie komt veel voor in de Fischer 344 rat maar niet in de mens, en wordt inderdaad in het algemeen als niet-relevant beschouwd.¹³ Dit geldt echter ook voor longtumoren in de muis, die zeer vaak spontaan ontwikkelen en biologisch sterk verschillen van longtumoren in de mens. De commissie benadrukt dat blootstelling aan carcinogene stoffen in verschillende diersoorten tot verschillende typen tumoren kunnen leiden. Dit betekent dat blootstelling aan deze stoffen bij de mens mogelijk op andere plekken in het lichaam tot tumoren leidt dan bij het proefdier. De commissie zou daarom bij voorkeur zekerheidshalve uitgaan van de gegevens die leiden tot de laagste risicogetallen, in dit geval de gegevens over leukemie bij ratten. Voor ethyleenoxide zou het betekenen dat risicogetallen op basis van leukemie in de rat iets lager uitvallen dan op basis van longtumoren in de muis.

Samenvatting en advies

De commissie constateert dat er recentelijk zowel door de SCOEL als door de AGS adviezen zijn gepubliceerd met betrekking tot het risico op kanker door beroepsmatige blootstelling aan ethyleenoxide. De SCOEL gebruikt de risicogetallen die worden berekend in de epidemiologische studie van Valdez-Flores.⁷ De blootstellingsresponsrelatie waarop deze studie is gebaseerd, is echter onzeker. Deze benadering is naar mening van de commissie derhalve discutabel.

Als alternatief voor epidemiologische gegevens gaat de commissie bij de berekening van risicogetallen uit van gegevens uit dierexperimenteel onderzoek. Deze keuze sluit aan bij de aanpak die de AGS voor ethyleenoxide hanteert. Wel leidt de methodiek van de AGS tot risicogetallen die enigszins hoger liggen dan de risicogetallen waartoe de Commissie GBBS op basis van haar leidraad zou komen. Anderzijds zijn de risicogetallen van de AGS lager dan de risicogetallen die op basis van epidemiologische studies zijn af te leiden.

Alles overwegende adviseert de commissie de risicogetallen van de AGS als uitgangspunt te nemen voor het vaststellen van een wettelijke grenswaarde. Wel merkt de commissie hierbij op dat deze risicogetallen waarschijnlijk het risico op kanker voor de mens overschatten.

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 6
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie en vertrouw erop U hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. J.L. Severens
vicevoorzitter Gezondheidsraad



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Ons kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 7
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

Literatuur

- 1 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F. 2012.
- 2 Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad; 2010: publicatienr A10/07.
- 3 Gezondheidsraad. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012: publicatienr. 2012/16.
- 4 Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Rapport inzake grenswaarde Ethyleenoxide: Gezondheidskundig advies van de werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden. 1989.
- 5 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethylene oxide. 2012: SCOEL/SUM/160.
- 6 Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Committee on Hazardous Substances (AGS). Exposure-risk relationship for ethylene oxide in BekGS 910. 2011.
- 7 Valdez-Flores C, Sielken RL, Jr., Teta MJ. Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings. *Arch Toxicol* 2011; 85(10): 1189-1193.
- 8 Steenland K, Stayner L, Deddens J. Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 2004; 61(1): 2-7.
- 9 Swaen GM, Burns C, Teta JM, Bodner K, Keenan D, Bodnar CM. Mortality study update of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 15 year update. *J Occup Environ Med* 2009; 51(6): 714-723.
- 10 Valdez-Flores C, Sielken RL, Jr., Teta MJ. Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56(3): 312-320.
- 11 Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR. A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75(1): 105-117.
- 12 National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1987; 326: 1-114.



Onderwerp : Briefadvies *Ethyleenoxide*
Oms kenmerk : U 8249/SV/fs/459-D71
Pagina : 8
Datum : 11 november 2014

Publicatienr. 2014/26

-
- 13 Edler L, Hart A, Greaves P, Carthew P, Coulet M, Boobis A e.a. Selection of appropriate tumour data sets for Benchmark Dose Modelling (BMD) and derivation of a Margin of Exposure (MoE) for substances that are genotoxic and carcinogenic: considerations of biological relevance of tumour type, data quality and uncertainty assessment. *Food Chem Toxicol* 2014; 70: 264-289.

De adviesaanvraag

In een brief gedateerd 11 oktober 1993, kenmerk DGA/G/TOS/93/07732A, schreef de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de Staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

Enige tijd geleden is in het kader van de vereenvoudiging van de adviesstructuur van de rijksoverheid het voornemen ontwikkeld om een betere integratie tot stand te brengen ten aanzien van de advisering bij de gezondheidskundige onderbouwing van de normering voor de werkplek met die voor het algemene gezondheidsbeleid. Een gevolg van dit voornemen is het initiatief om de activiteiten van de Werkgroep van Deskundigen (WGD) te brengen onder de vleugelen van de Gezondheidsraad. De WGD is een bij ministeriële beschikking van 2 juni 1976 ingestelde adviescommissie. De WGD heeft als belangrijkste taak om gezondheidskundige adviezen op te stellen als eerste stap in het proces van vaststelling van Maximaal Aanvaarde Concentraties (MAC-waarden) voor stoffen op de werkplek.

In een bijlage licht de minister zijn verzoek aan de Gezondheidsraad als volgt toe:

De Gezondheidsraad zal de minister van SZW adviseren ten aanzien van gezondheidskundige aspecten van het arbeidsbeschermingsbeleid inzake chemische stoffen op de werkplek. Met name gaat het hierbij om het opstellen van gezondheidskundige adviezen ter onderbouwing van (wettelijke) grenswaarden voor de kwaliteit van de lucht op de werkplek. In concreto betreft het:

- Een wetenschappelijke evaluatie van de van belang zijnde beschikbare gegevens over de gezondheidskundige aspecten van de stoffen aan de hand van het bij de adviesaanvraag toegeleverde criteria-document.

- Zo mogelijk wordt een advies afgesloten met een gezondheidskundige advieswaarde, dan wel, voor genotoxische carcinogenen, met een “blootstelling versus tumorincidentie range”, waarbij inbegrepen een berekende luchtconcentratie corresponderend met een tumorreferentie-incidentie van 10^{-4} en 10^{-6} per jaar.
- Het evalueren van korte toetsingsdocumenten i.c. van onderbouwingen van recentelijk vastgestelde buitenlandse werkplek grenswaarden.
- Het adviseren over, dan wel opstellen van onderbouwde classificatievoorstellen t.b.v. het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid gehanteerd worden. Dit betreft in elk geval de lijst van kankerverwekkende stoffen, waarbij als classificatiecriteria de criteria gelden zoals die in EG-verband in het kader van de Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 (67/548/EEG) zijn opgesteld.
- Het opstellen van adviezen m.b.t. andere (nader to specificeren) onderwerpen.

In zijn brief van 14 december 1993, kenmerk U 6102/WP/MK/459, aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid gaat de voorzitter van de Gezondheidsraad akkoord met het onderbrengen van de WGD als commissie van de Gezondheidsraad. In 2007 is de WGD opgevolgd door de Commissie Gezondheid beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS). De samenstelling van de commissie is in bijlage B weergegeven.

De commissie

Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS)

- prof. dr. R.A. Woutersen, *voorzitter*
hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen Universiteit en Research centrum en TNO Innovation for life, Zeist
- dr. P.J. Boogaard
toxicoloog, Shell International BV, Den Haag
- prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheids-risicoanalyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- dr. ir. R. Houba
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
- prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. T.M. Pal
bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam
- prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductie- en ontwikkelingstoxicologie, Universiteit Utrecht, en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

- prof. dr. H.P.J. te Riele
hoogleraar moleculaire biologie, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, en Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen University & Research centre
- prof. dr. F.G.M. Russel
hoogleraar moleculaire farmacologie en toxicologie, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Universiteit Maastricht
- dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- drs. P.B. Wulp
bedrijfsarts en medisch adviseur , Inspectie SZW, Utrecht
- mr. B.P.F.D. Hendriks, *adviseur*
Sociaal-Economische Raad, Den Haag
- dr. S.R. Vink, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.