

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE
BILTHOVEN

Rapport no. 601014002

BENZEEN: EVALUATIE ADVIESWAARDE

J.M. Hesse en E.D. Kroese

Maart 1994

Dit onderzoek werd uitgevoerd in opdracht en ten laste van het Directoraat-Generaal Milieubeheer (Directie Stoffen, Veiligheid en Straling), in het kader van het project Bestaande stoffen.

VERZENDLIJST

- | | |
|-------|--|
| 1 | Directoraat-Generaal voor Milieubeheer, Directie Stoffen, Veiligheid en Straling |
| 2 | Plv. Directeur-Generaal voor Milieubeheer, dr.ir. B.C.J. Zoeteman |
| 3 | Ir. A.P.M. Blom (DGM/LE) |
| 4 | Mw. ir. A.H.R. Boersma (DGM/SVS) |
| 5 | Dr. J. de Bruijn (DGM/SVS) |
| 6 | Drs. A. Bruins (DGM/SR) |
| 7 | Ir. E.J. Eshuis (DGM/SVS) |
| 8 | R.E. Frederiksz (DGM) |
| 9 | Drs. A. Govers (DGM/SVS) |
| 10 | Drs. R.E. de Haan (DGM/Bo) |
| 11 | Dr. B.J.A. Haring (DGM) |
| 12 | Dr. K.R. Krijgsheld (DGM) |
| 13 | Dr. C.J. van Leeuwen (DGM/SVS) |
| 14 | Dr. J.M. Roels (DGM/Bo) |
| 15 | Dr. A.G.J. Sedee (DGM/SVS) |
| 16-22 | Ir. J.F.M. van Vliet (DGM/DWZ) |
| 23 | Dr. J.A. van Zorge (DGM/SVS) |
| 24-27 | Ing. R. Faasen (DBW/RIZA) |
| 28 | Drs. R.B.M. Wouters (L&V) |
| 29 | Ir. J. van der Kolk (DGM/DWZ) |
| 30 | T. Staarink (HIGB) |
| 31 | Ir. H. van de Wetering (Hoogovens Groep BV) |
| 32 | Ing. J.H. Beenen (Draka Polva BV) |
| 33 | Dr. G. vd Bosch (CéHaVé) |
| 34 | S. Dols (Servo Delden BV) |
| 35 | Ing. A.P.P. Donders (BMRO) |
| 36 | Ing. A.J.J.M. Feiter (Budelco) |
| 37 | H.F. Bartels (AVEBE) |
| 38 | A. Backx (Zinkwit Nederland BV) |
| 39 | A.J. Kaiser (Broomchemie BV) |
| 40 | A. Kusters (Verdugt BV) |
| 41 | C.G. vd Lee (AKZO Nederland BV) |
| 42 | Ing. J.H.A. Manders (Harcos Chemicals BV) |
| 43 | Mr. R.J.S.M. van Straaten (Duracell Benelux BV) |
| 44 | H. Hainje (Bühmann-Tetterode Nederland BV) |
| 45 | Ing. F.J. de Groot (KVGGO) |
| 46 | J.W. du Mortier (Ver. Oppervlaktetechnieken van Materialen) |
| 47 | Ing. C.A. Aronds |
| 48 | Ir. H. Vrijhof (ECETOC) |
| 49 | Dr. R. Meij (KEMA NV) |
| 50 | Ned. Ver. van Verwerkers van Chemische Afvalstoffen |
| 51 | Dr. P.C. Noordam (DGA) |
| 52 | Dr. L. Reijnders (N&M) |
| 53 | Ing. C.J. Prins (CBS) |
| 54 | J.W. vd Stoep (KEMA NV) |

55	Ing. C. Hoeksema (DGA)
56	Drs. A.E.G. Tonnejck (IPO/DLO)
57	Ir. W. van Duijvenbouden (CCRX/LBG)
58	Ir. L.A.M. Luijten (CUWVO)
59	Mw. M. Teyen (Ver. Ned. Non-Ferro Industrie)
60	Ir. P. Koster (CIMI)
61	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
62	Directie Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
63	Dr. R.M. van Aalst
64	Prof.dr.ir. C. vd Akker
65	Ir. A.H.M. Bresser
66	Ir. N.D. van Egmond
67	Mw.drs. A.G.A.C. Knaap
68	Ir. R. vd Berg
69	Ir. B.A. Bannink
70	Prof.dr. H.A.M. de Kruijf
71	Dr.ir. G. de Mik
72	Dr. J.E.T. Moen
73	Dr. D. Onderdelinden
74	Drs. J.P.M. Ros
75	Ir. H.J. vd Wiel
76	Ir. F. Langeweg
77	Dr. P. van Beelen
78	Drs. J.H. Canton
79	Dr. B. Hoebee
80	Ir. C.J. Roghair
81	Dr. R.D.F.M. Taalman
82	Ir. M.A. Vaal
83-87	Bibliotheek ECO
88	Bibliotheek CML
89	Bibliotheek LAE
90	Bibliotheek ACT
91	Bibliotheek LBG
92	Bibliotheek LLO
93	Bibliotheek LCM
94	Bibliotheek LAC
95-96	Bibliotheek RIVM
97-106	Reserve-exemplaren DGM
107-108	Auteurs
109	Bureau Projecten- en Rapportenregistratie
110	Bureau Voorlichting en Public Relations
111-130	Reserve-exemplaren RIVM

VERANTWOORDING

Dit rapport is opgesteld in samenwerking met Mw. A.G.A.C. Knaap, F.X.R. van Leeuwen en G.J.A. Speijers.

INHOUDSOPGAVE

VERZENDLIJST	i
VERANTWOORDING	iii
INHOUDSOPGAVE	iv
ABSTRACT	1
SAMENVATTING	2
1. INLEIDING	3
2. BASISDOCUMENT EN ADVIES GEZONDHEIDSRAAD	3
2.1. Effecten van benzeen	3
2.2. Risicoschatting basisdocument	4
2.3. Advies Gezondheidsraad	5
2.4. Kommentaar industrie	6
3. RECENTE ONTWIKKELINGEN	6
3.1. Epidemiologie	6
3.2. Werkingsmechanisme/genotoxiciteit	8
3.3. Dosis-respons relatie	9
3.4. Recente risicoschattingen	10
4. EINDCONCLUSIE	11
5. REFERENTIES	13

ABSTRACT

A number of recent publications concerning the human risk assessment of benzene was evaluated in order to check if the toxicological limit value derived in the Integrated Criteria Document on benzene (RIVM, 1987) needed to be revised. In the Integrated Criteria Document a nonthreshold extrapolation method was used, because of the carcinogenic and genotoxic properties of benzene. Using the results of the Rinsky study (Rinsky et al., 1981), it was calculated that an ambient concentration of $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ corresponds to a risk of one additional case of leukemia in one million persons exposed for lifetime.

The Health Council of the Netherlands subsequently advised to increase this value by two orders of magnitude, because linear nonthreshold extrapolation would be an overestimation of the actual risk (Gezondheidsraad, 1987).

The available epidemiological studies and updates consistently confirm the relationship between (high) exposure to benzene and leukemia, especially acute myeloid leukemia. Besides, there are some indications that a low cumulative exposure is related to well differentiated malignancies such as multiple myeloma.

An important aspect of the induction of tumours by benzene is the question which mechanisms are involved; in other words is there a threshold or not. In view of the effects of benzene and its metabolites on different cellpopulations of the haematopoietic system, it is possible that toxicity plays a role. However, because of the genotoxic effects, especially the recently reported induction of gene mutations by several metabolites, there is no reason to deviate from the risk assessment approach adopted in the Integrated Criteria Document of 1987.

The study of Rinsky et al. of the Pliofilm cohort (Rinsky et al., 1981) still provides the best basis for quantitative risk assessment, although there is an ongoing discussion about the exposure estimates. At the moment it is not possible to draw conclusions with regard to the form of the dosis-effect relationship of the development of leukemia and multiple myeloma. Therefore, there is as yet no reason to deviate from the result of linear extrapolation. On the basis of these considerations, there is no reason to increase the toxicological limit value derived in the Integrated Criteria Document. Besides, recent risk assessments made by the EPA and the WHO appear to be in the same order of magnitude as those made in the Integrated Criteria Document.

SAMENVATTING

In dit rapport zijn een aantal recente artikelen met betrekking tot de risico-beoordeling van benzeen geëvalueerd. Doel hierbij was om na te gaan of de in het basisdocument benzeen (RIVM, 1987) afgeleide advieswaarde voor benzeen mogelijk aan herziening toe is. Vanwege de carcinogene en genotoxische eigenschappen van benzeen werd in het basisdocument gekozen voor een extrapolatiemodel zonder drempelwaarde. Op basis van de studie van Rinsky et al. (1981) werd berekend dat inademing van $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ benzeen een risico inhoudt van een extra leukemiegeval per miljoen levenslang blootgestelde personen.

De Gezondheidsraad stelde vervolgens voor deze advieswaarde met een factor 100 te verhogen, omdat lineaire extrapolatie het risico zou overschatten (Gezondheidsraad, 1987).

De beschikbare epidemiologische studies (en "updates") bevestigen consistent het verband tussen (hoge) blootstelling aan benzeen en leukemie, in het bijzonder acute myeloïde leukemie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een lage cumulatieve blootstelling aan benzeen gerelateerd is aan "goed gedifferentieerde" kwaadaardige tumoren zoals multiple myelomen.

Een belangrijk aspect bij de inductie van tumoren door benzeen is de vraag langs welk mechanisme dit plaatsvindt; m.a.w. is er een effect-drempel of niet. Gezien de effecten van benzeen en zijn metabolieten op diverse celpopulaties van het bloedvormende systeem is het mogelijk dat toxiciteit een rol speelt. Echter, vanwege de genotoxische effecten, met name de recent gerapporteerde punt/genmutaties van verschillende metabolieten, is er geen reden om ten aanzien van de carcinogenese van benzeen af te wijken van de in het basisdocument gevolgde risicobenadering (lineaire extrapolatie).

De studie van Rinsky et al. van het Pliofilm cohort (Rinsky et al. 1981) wordt internationaal nog steeds als de meest geschikte studie gezien om kwantitatieve risicoschattingen op te baseren, alhoewel de discussie over de blootstellingsschattingen nog gaande is. De recente gegevens zijn te beperkt om een betrouwbare uitspraak te doen over het verloop van de dosis-respons relatie van het ontstaan van leukemie en multiple myelomen. Er is derhalve vooralsnog geen reden om af te wijken van het resultaat van lineaire extrapolatie. Op grond van deze overwegingen is er ook geen aanleiding de in het basisdocument afgeleide advieswaarde te verhogen. Tevens blijken recente risicoschattingen gedaan door de EPA en de WHO te resulteren in doses van dezelfde ordegrootte als de schattingen gedaan in het basisdocument.

1. INLEIDING

Recent zijn in een aantal tijdschriften artikelen verschenen met betrekking tot de risico-beoordeling van benzeen. Dit heeft geleid tot het verzoek van DGM om in het kort weer te geven wat in deze artikelen naar voren komt en of de in het basisdocument (RIVM, 1987) afgeleide advieswaarde voor benzeen mogelijk aan herziening toe is. In dit advies worden eerst de effecten van benzeen aangegeven met in het kort de wijze waarop in het basisdocument de risicoschatting is gedaan. Daarna wordt in hoofdlijnen het commentaar van de Gezondheidsraad en de industrie op het basisdocument weergegeven. Vervolgens worden de belangrijkste items uit recente literatuur, specifiek gericht op risicobeoordeling, weergegeven. In januari 1993 werd voor benzeen een jaargemiddelde grenswaarde van $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (met bepaalde uitzonderingen) en een richtwaarde van $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ wettelijk van kracht (Besluit luchtkwaliteit benzeen, 1993).

2. BASISDOCUMENT EN ADVIES GEZONDHEIDSRAAD

2.1. Effecten van benzeen

Metabolisme: Het metabolisme van benzeen bij proefdieren en mensen vertoont grote overeenkomsten. Benzeen wordt voornamelijk in de lever omgezet tot benzeenepoxyde en vervolgens met name tot fenol. Een deel van het fenol wordt verder omgezet tot hydrochinon en catechol; het hydrochinon wordt gedeeltelijk omgezet in hydroxyhydrochinon. Al deze metabolieten worden uitgescheiden als conjugaten in de urine. Benzeen metabolisme houdt ook "ring-opening" in, zoals blijkt uit de aanwezigheid van trans,trans-muconzuur in de urine van proefdieren.

Carcinogeniteit: In epidemiologische studies bij beroepsmatige blootgestelde werknemers is een verband aangetoond tussen herhaalde inhalatoire blootstelling aan hoge concentraties benzeen (vanaf 100 ppm of 325 mg.m^{-3}) en leukemie, in het bijzonder acute myeloïde leukemie (AML). Herhaalde blootstelling in de range van $130\text{-}400 \text{ mg.m}^{-3}$ resulteerde bij mensen in haematotxische effecten (zoals pancytopenie en aplastische anemie). In een aantal gevallen werd leukemie voorafgegaan door pancytopenie of aplastische anemie. In drie epidemiologische studies (Aksoy et al., 1972, Ott et al., 1978 en Rinsky et al., 1981, geciteerd in basisdocument) werd een poging gedaan om de blootstellingssituatie in enig detail te beschrijven. In het basisdocument wordt geconcludeerd dat alleen de studie van Rinsky et al. (1981), gedaan onder werknemers betrokken bij de productie van rubber hydrochloride (Pliofilm), geschikt is voor een kwantitatieve risicoschatting.

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat benzeen zowel na orale als inhalatoire blootstelling tumoren veroorzaakt, waaronder zymbalklier- en

mondholtetumoren, lymphomen en leukemie. Het ontstaan van leukemie is bij proefdieren veel minder prominent dan bij mensen. Herhaalde blootstelling aan doseringen rond 150 mg.m^{-3} resulteert bij proefdieren in effecten op het bloed en de bloedvormende organen.

Genotoxiciteit: Uit een variëteit aan testsystemen (o.a. Ames test, een "host mediated assay" met muizen en een geslachtsgebonden recessieve lethaalttest in *Drosophila melanogaster*) is gebleken dat benzeen geen genmutaties induceert. Daarentegen induceerde benzeen een verhoogde frequentie van chromosoomafwijkingen en SCE's in dierlijke en menselijke cellen *in vitro* en bij proefdieren *in vivo*. Er is daarnaast voldoende bewijs voor een verband tussen benzeenhemopathie bij mensen (bij blootstelling aan hoge concentraties) en een verhoogde frequentie van chromosoomafwijkingen in beenmergcellen en perifere lymphocyten. Men heeft verondersteld dat benzeen en zijn metabolieten de vorming van de spoelfiguur bij de celdeling verstoren en misschien niet direct met het DNA in wisselwerking treden. In een beperkt aantal studies werd echter melding gemaakt van binding van radioactief gemerkt benzeen aan nucleïnezuren in rattelever en in beenmerg van muizen.

2.2. Risicoschatting basisdocument benzeen

In het basisdocument is bij de afleiding van de advieswaarde voor benzeen gekozen voor een extrapolatiemodel zonder drempelwaarde. Het mechanisme voor het ontstaan van leukemie was onvoldoende duidelijk; er waren zowel argumenten voor als tegen het gebruik van een drempelmodel. Argumenten ten gunste van het bestaan van een drempelwaarde waren het feit dat een aantal leukemiegevallen voorafgegaan werd door aplastische anemie en het feit dat benzeen, zowel met als zonder metabole activatie, geen punt- danwel genmutaties veroorzaakte.

Aan de andere kant werden niet alle leukemiegevallen duidelijk voorafgegaan door haematologische afwijkingen. Daarnaast kunnen benzeen en zijn metabolieten cytogenetische schade induceren en werd in enkele studies binding van benzeen aan nucleïnezuren gerapporteerd. Uiteindelijk werd "bij afwezigheid van duidelijke gegevens" uitgegaan van een extrapolatiemodel zonder drempelwaarde.

Op basis van de studie van Rinsky et al. (1981) werd, gebruik makend van lineaire extrapolatie, berekend dat inademing van $0,12 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ een risico inhoudt van één extra geval van leukemie per miljoen levenslang blootgestelde personen. Omdat nadere gegevens ontbreken is vooralsnog aangenomen dat bij een gelijke interne belasting aan benzeen, of de opname nu oraal is of inhalatoir, hetzelfde effect optreedt. Uitgaande van een inhalatie van 12 of 20 m^3 per dag en een absorptie van 50%, betekent dit een dagelijkse opname van 0,72 tot $1,2 \text{ } \mu\text{g}$. Uitgaande van een absorptie vanuit het maagdarmsstelsel van 100% (aanname, omdat nadere gegevens

over biologische beschikbaarheid ontbreken) zou een dagelijkse (totale) opname van circa 1 μg benzeen per dag een risico inhouden van één extra geval van leukemie op een miljoen levenslang blootgestelde personen.

2.3. Advies Gezondheidsraad (Addendum Basisdocument)

De Commissie van de Gezondheidsraad onderschrijft de belangrijkste conclusies van het basisdocument met betrekking tot de gezondheidsrisico's van blootstelling aan benzeen. De commissie meent dat het niet uitgesloten kan worden dat het optreden van leukemie als gevolg van blootstelling aan benzeen berust op een onomkeerbare interactie met DNA. Dit ondanks het feit dat benzeen in de tot dusverre toegepaste testsystemen niet in staat bleek genmutaties op te wekken. De commissie is van oordeel dat de benzeencarcinogenese in principe beschouwd moet worden als een stochastisch proces. Dat wil zeggen dat er geen niveau van blootstelling aangegeven kan worden waarbij een extra risico op het optreden van leukemie geheel afwezig is. Zij meent daarom dat in het document terecht het lineaire "non-threshold"-model voor risico-extrapolatie is toegepast. De commissie is echter van oordeel dat extrapolatie van de beschikbare epidemiologische gegevens volgens dit conservatieve model tot een aanzienlijke overschatting van het feitelijke risico leidt op grond van overwegingen met betrekking tot:

- de aard van de mutagene activiteit van benzeen.
- de resultaten van epidemiologisch onderzoek onder groepen werknemers, blootgesteld aan relatief geringe concentraties van benzeen ($\leq 30 \text{ mg.m}^{-3}$), die niet op een toegenomen risico wijzen.
- de vermoedelijke rol van de toxische effecten van benzeen op het bloedbeeld en bloedvormende weefsels bij het ontstaan van leukemie.
- een tweetal in het advies weergegeven risico-extrapolaties, uitgevoerd door een lid van de commissie beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Deze extrapolaties resulteren in concentraties (behorende bij een risico van één extra leukemiegeval per miljoen levenslang blootgestelde personen) die een factor 5 à 10 hoger liggen dan de berekeningen in het basisdocument.

De commissie geeft in overweging de overschatting getalsmatig te waarderen, uitgaande van de in het basisdocument voorgestelde risico-evaluatie. Zij acht het gezien de beschikbare wetenschappelijke inzichten verantwoord de uitkomst van de in het basisdocument verkozen lineaire extrapolatie met twee orden van grootte te verhogen. De commissie meent aldus dat bij chronische blootstelling aan gemiddelde concentraties benzeen in de lucht beneden $12 \mu\text{g.m}^{-3}$ het risico omschreven als een extra geval van leukemie onder een miljoen levenslang blootgestelde personen, niet zal worden overschreden. Deze waarde voor blootstelling via ingeademde lucht correspondeert met een dagelijkse orale inname van 72-120 μg benzeen. Er dient

echter te worden opgemerkt dat de Gezondheidsraad geen duidelijke onderbouwing geeft voor de grootte van de factor (100) waarmee de in het basisdocument afgeleide advieswaarde verhoogd zou moeten worden. Verder beveelt de Commissie aan kortdurende blootstelling aan hogere concentraties in de lucht zoveel mogelijk te vermijden, aangezien in dierexperimenten ook bij kortdurende blootstelling aan relatief lage concentraties (3-30 mg.m⁻³) reeds nadelig te achten chromosoomafwijkingen werden waargenomen (Gezondheidsraad, 1987).

2.4. Kommentaar van de industrie (Addendum Basisdocument)

De VNO ad hoc werkgroep had ten aanzien van het basisdocument onder andere het volgende commentaar:

De meeste gepubliceerde "human" studies zijn inadequaat voor kwantitatieve risicoschatting. De RIVM-risicoevaluatie is gebaseerd op een studie (Rinsky et al., 1981), waarin blootstellingsgegevens worden gebruikt welke volgens de VNO werkgroep aantoonbaar foutief zijn. De gevallen van leukemie welke gebruikt zijn voor de risicoschatting dateren van perioden waarin de arbeidshygiënische grenswaarden hoog waren en de actuele blootstelling in veel gevallen nog veel hoger. Er is geen toename in het aantal leukemiegevallen bij benzeen concentraties < 100 ppm (circa 300 mg.m⁻³). Een "recente" update van de Rinsky-studie (Rinsky et al., 1985, geciteerd door werkgroep) geeft aan dat het risico op leukemie exponentieel daalt bij lagere blootstellingsniveau's. Derhalve is de dosis-respons relatie niet lineair (VNO ad hoc werkgroep)(RIVM, 1987).

3. RECENTE ONTWIKKELINGEN

3.1. Epidemiologie

De beschikbare epidemiologische studies (en "updates") bevestigen consistent het verband tussen (hoge) benzeen blootstelling en leukemie, in het bijzonder AML. De studie van Rinsky et al. van het Pliofilm cohort wordt internationaal nog steeds als de meest geschikte studie gezien om kwantitatieve risicoschattingen op te baseren. Uit de meest recente update van dit cohort blijkt dat de SMR ("standardized mortality ratio") voor leukemie is afgenomen van 560 naar 337 (Rinsky et al., 1985, Rinsky et al., 1987 en Rinsky, 1989). Op één na kwamen alle gevallen van AML voor bij werknemers, welke voor 1945 in een bepaalde fabriek in dienst waren genomen. In deze fabriek zijn voor 1950 geen metingen gedaan, daarna incidenteel. Ten aanzien van de blootstelling aan benzeen moet derhalve gebruik worden gemaakt van schattingen. Er zijn aanwijzingen dat Rinsky et al. de blootstelling hebben onderschat. Zij baseerden hun schattingen op de destijds geldende grenswaarden

voor blootstelling in de arbeidssituatie; de feitelijke blootstelling is waarschijnlijk hoger geweest (Lamm et al., 1989, Brett et al., 1989 en Crump et al., 1993). Daarnaast werd dermale opname niet meegenomen, terwijl dit een belangrijke opnameroute zou kunnen zijn, en zou blootstelling aan benzeen op andere werkplekken over het hoofd zijn gezien (Brett et al., 1989). Kipen et al. (1988) voerden een analyse uit waarin haematologische gegevens uit 1940 van een groep van 459 werknemers van het Pliofilm cohort werden gecorreleerd aan verschillende blootstellingsgegevens. In deze studie bleken de hogere schattingen van Crump en Allen (1984, geciteerd in Crump et al., 1993 en ATSDR, 1993) beter te correleren met de haematologische gegevens dan met die van Rinsky et al. De discussie over de blootstellings-gegevens is echter nog in volle gang. Infante (1992) geeft bijvoorbeeld aan dat er in de studie van Kipen et al. sprake zou kunnen zijn van een selectie-bias aangezien de analyse op slechts 11% van de werknemers in het cohort was gebaseerd. Derhalve zou deze studie niet gebruikt mogen worden om blootstellingsschattingen al dan niet te ondersteunen. De schattingen van Crump et al. (1984, geciteerd in Crump et al., 1993) betreffende de blootstelling van het Pliofilm cohort worden niettemin internationaal als de meest betrouwbare beschouwd.

Volgens Infante (1992) levert de studie van het "Dow Chemical-cohort" (Ott et al., 1978 en update van Bond et al., 1986) bewijs dat ook lage (cumulatieve) blootstellingen (<6-16 ppm-jaren) geassocieerd zijn met een verhoogd risico op leukemie en lymfomen. Op deze studie is ook weer de kritiek geleverd dat de blootstelling onderschat zou zijn, dat er sprake was van gemengde blootstelling en dat er geen dosis-respons relatie kon worden aangetoond (Brett et al., 1989). Derhalve zou deze studie ongeschikt zijn voor kwantitatieve risicoschatting. Om grotendeels dezelfde redenen (zeer beperkte gegevens over blootstelling, gemengde blootstelling, kleine aantallen, dermale route niet meegenomen) werd de Aksoy-studie ongeschikt geacht voor risicoschatting (Brett et al., 1989).

De correlatie tussen haematotoxiciteit en (later) optreden van leukemie lijkt in enkele studies bevestigd te worden. Yin et al. (1987, geciteerd door Lamm et al., 1989) voerden een cohortstudie uit onder 28.460 aan benzeen blootgestelde werknemers en 28.257 controle werknemers in China. In de blootgestelde en controle groep werden respectievelijk 30 en 4 leukemiegevallen gevonden. Het risico op leukemie bij (aan benzeen blootgestelde) personen met pancytopenie en/of anemie was hoger dan voor het gehele aan benzeen blootgestelde cohort van werknemers (SMR van 1500 versus 5-10) (Lamm et al., 1989). In de case-control studie van Aksoy et al. (1989) werd in 24% van de leukemie patiënten met benzeen blootstelling, de ziekte voorafgegaan door pancytopenie. Dit suggereert dat haematotoxiciteit een "precursor" of "threshold condition" zou kunnen zijn, waarna vervolgens benzeen geïnduceerde leukemie zich ontwikkelt (Lamm et al., 1989).

Een ander punt dat in de literatuur wordt benadrukt is het feit dat in het Pliofilm

cohort 4 gevallen van multiple myelomen voorkwamen. Drie van de vier patienten zaten in de laagste cumulatieve blootstellingsgroep (uitgedrukt in ppm-jaren) en allemaal hadden ze een uitzonderlijk lange latentietijd (>20 jaar). Deze gegevens zouden erop kunnen duiden dat een lage cumulatieve blootstelling resulteert in "goed gedifferentieerde" kwaadaardige tumoren zoals multiple myelomen, terwijl hogere blootstellingsniveau's resulteren in leukemie (Rinsky et al., 1987). Gezien de verschillende ziekte-eindpunten in relatie tot niveau en duur van blootstelling moeten er verschillende toxiciteits- cq carcinogeniteits-mechanismen een rol spelen (Yardley-Jones et al., 1991).

3.2. Werkingsmechanismen/genotoxiciteit

Belangrijk aspect in de inductie van tumoren door benzeen is de vraag langs welk mechanisme dit plaatsvindt. Met andere woorden, is er sprake van een effectdrempel of verloopt het proces stochastisch.

Het is overtuigend aangetoond dat benzeen en zijn metabolieten in staat zijn chromosoom afwijkingen te induceren. Daarnaast is er overeenstemming over het feit dat benzeen zélf (zonder metabole activatie) geen punt-/genmutaties induceert.

Uit recente literatuur blijkt dat enkele metabolieten wél in staat zijn punt- danwel genmutaties te induceren *in vitro*. Zo bleken de metabolieten trans-1,2-dihydrodiol en de diol-epoxyden positief te zijn in de Ames test en de metabolieten hydroquinone, quinone, trans-1,2-dihydrodiol, catechol, anti-diol epoxide en 1,2,4-trihydroxybenzeen waren mutageen in V79 cellen (Glatt et al., 1989). Verder was trans, trans-muconaldehyde sterk mutageen in V79 cellen en zwak mutageen in bacterien (Glatt and Witz, 1990, geciteerd in ATSDR, 1993). Het ligt voor de hand te veronderstellen, dat deze punt-/genmutaties door DNA-adduct vorming tot stand komen. De *in vivo* gegevens hierover zijn echter tegenstrijdig. Enkele onderzoekers rapporteren DNA-adducten in de lever en het beenmerg van proefdieren, anderen konden geen DNA-adducten aantonen in bijvoorbeeld beenmerg of de Zymbalklier (allen doelorganen voor carcinogenese). Hierbij moet worden opgemerkt dat adductvorming enkel aan de hand van inbouw van radioactiviteit in nucleïnezuren is aangetoond. Dit is geen sluitend bewijs voor directe (covalente) interactie van benzeen-metabolieten met DNA. In twee *in vitro* studies (Rushmore et al., 1984 en Kalf, 1985, beiden geciteerd Gezondheidsraad, 1987) werd de potentie tot interactie (covalente binding) van benzeenmetabolieten met DNA meer aannemelijk gemaakt. Het is de vraag in hoeverre de resultaten van dit *in vitro* onderzoek relevant zijn met het oog op genotoxiciteit *in vivo* (Gezondheidsraad, 1987).

In epidemiologische studies wordt een cruciale rol voor haematotoxiciteit in de ontwikkeling van leukemie gesuggereerd. Benzeen en zijn metabolieten hebben een remmende werking op de ontwikkeling, differentiatie en amplificatie van celpopula-

ties van het bloedvormende systeem, waaronder haematopoietische stamcellen en stromale beenmergcellen (Snyder et al., 1993 en Cox, 1991). Het is mogelijk dat deze effecten een rol spelen bij de ontwikkeling van leukemie, maar op dit moment is niet aan te geven hoe deze toxiciteit de carcinogenese van benzeen beïnvloedt.

Concluderend: In het Basisdocument (1987) is voor de ontwikkeling van leukemie uitgegaan van een stochastisch proces. Epidemiologische studies suggereren een rol van haematotoxiciteit in de ontwikkeling van leukemie, hetgeen zou kunnen duiden op een "threshold condition". Gezien de effecten van benzeen en zijn metabolieten op diverse celpopulaties van het bloedvormende systeem is het inderdaad mogelijk dat toxiciteit een rol speelt. Echter, vanwege de genotoxische effecten, met name de recent gerapporteerde punt/genmutaties van verschillende metabolieten, is er geen reden om ten aanzien van de carcinogenese van benzeen af te wijken van de in het basisdocument gevolgde risicobenadering.

3.3. Dosis-respons relatie

Karakterisering van de dosis-respons curve van leukemie is van belang vanwege het feit dat het gebruik van lineaire extrapolatie voor de schatting van het risico bij lage doseringen tot een mogelijke over- of onderschatting kan leiden.

Vanuit epidemiologische studies komen enkele aanwijzingen dat de dosis-respons relatie van de incidentie van leukemie bij lage blootstellingsniveau's sub-lineair zou zijn. De gegevens van Rinsky et al. (1987) en Rinsky (1989) geven bijvoorbeeld aan dat het risico op leukemie (SMR) meer dan lineair toeneemt met cumulatieve blootstelling (in ppm-jaren). De SMR's waren respectievelijk 109, 322, 1186 en 6637 voor blootstellingen van 0,001-40, 40-200, 200-400 en >400 ppm-jaren. Deze getallen suggereren dat een lineaire extrapolatie naar het lage dosis gebied een overschatting zou kunnen geven van het risico op leukemie. Hierbij moet worden opgemerkt dat de berekeningen van Rinsky gebaseerd zijn op een klein aantal leukemiegevallen en dat er nog veel onzekerheden zijn ten aanzien van blootstellingsgegevens.

Een ander belangrijk punt is dat bijzonder weinig bekend is over de dosis-respons relatie van multiple myelomen. Er zijn aanwijzingen dat deze tumoren kunnen ontstaan bij een lage (cumulatieve) blootstelling. Het aantal gegevens is echter veel te klein om een conclusie te trekken.

Geconcludeerd wordt dat er op dit moment te weinig gegevens zijn om een betrouwbare uitspraak te doen over het verloop van de dosis-respons relatie ten aanzien van het ontstaan van leukemie en multiple myelomen. Er is derhalve vooralsnog geen reden om af te wijken van het resultaat van lineaire extrapolatie.

3.4. Recente risicoschattingen

In een aantal recente artikelen zijn risicoschattingen gedaan gebruikmakend van dierexperimentele gegevens en schattingen van interne doses bij de mens (te interpreteren als de totale hoeveelheid gevormde metaboliëten). Deze dosis werd ofwel geschat met behulp van interspecies vergelijking (Bailer en Hoel, 1989) ofwel afgeleid op basis van PBPK modellen (Cox en Ricci, 1989). Het gebruik van interne doses leidt in het geval van Bailer en Hoel tot risicoschattingen welke in dezelfde orde grootte liggen als schattingen gedaan op basis van toegediende dosis. Bij Cox en Ricci, echter, leidde het gebruik van interne doses tot lagere risicoschattingen (factor 100). Het verschil tussen deze schattingen wordt veroorzaakt door het feit dat bij een bepaalde toegediende dosis de dosis metaboliëten bij muizen groter is dan bij de mens. In beide artikelen worden de onzekerheden van de berekeningen benadrukt. De discussie over het gebruik van interne doses bij risicoschatting is nog gaande.

Op basis van epidemiologie zijn recent door verschillende instanties "unit risks" berekend. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van deze "unit risks" en de daarbij behorende doses voor een risico van één extra kanker geval per miljoen levenslang blootgestelde personen. In de Air Quality guidelines (WHO, 1987) werd op basis van epidemiologische studies een "unit risk" voorgesteld van 4×10^{-6} (per $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). Door de EPA (IRIS, 1990, 1993) werd op basis van epidemiologie een unit risk afgeleid voor inhalatoire blootstelling van $8,3 \times 10^{-6}$ (per $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). De unit risk voor drinkwater werd afgeleid van die voor inhalatoire blootstelling en bedroeg $8,3 \times 10^{-7}$ (per $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Hierbij werd aangenomen dat een mens 20 m^3 per dag inademt en 2 liter drinkwater per dag consumeert. De absorptie percentages bij orale of inhalatoire blootstelling werden gelijk verondersteld. In de "Drinking Water Guidelines" van de WHO (1993) werd een risico-schatting gepresenteerd op basis van dierexperimenteel onderzoek (2-jaar gavage studie). Lineaire extrapolatie resulteerde in een drinkwater concentratie van $1-8 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ behorend bij een risico van 1×10^{-6} . Deze berekeningen kwamen goed overeen met die van de EPA (IRIS, 1993) op basis van epidemiologie (WHO, 1993).

Voorts ligt er een voorstel van de "American Conference of Governmental Industrial hygienists" (ACGIH) om op basis van studie van Bond et al. (1986) de "threshold limit value" (TLV) voor benzeen te verlagen van 10 naar 0.1 ppm ($0,32 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$) als 8-uur tijdgewogen gemiddelde (Infante, 1992).

Tabel 1. Overzicht van door RIVM, EPA en WHO berekende unit risks en doses overeenkomend met een risico van 1×10^{-6} .

Referentie	Unit risk	Dosis overeenkomend met een 1×10^{-6} risico
Basisdocument (1987)	$8,3 \times 10^{-6}$ (per $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)	$0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ of $1 \mu\text{g}$ (totale opname) per persoon ¹
WHO (1987)	4×10^{-6} (per $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)	$0,25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
EPA (IRIS, 1993)	$8,3 \times 10^{-6}$ (per $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) $8,3 \times 10^{-7}$ (per $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)	$0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$
WHO (1993)	1×10^{-6} (per $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)	$1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$

¹ Bij deze berekening zijn absorptie percentages in longen en maagdarmsstelsel aangehouden van resp. 50% en 100%.

4. EINDCONCLUSIE

In het basisdocument benzeen is bij de afleiding van de advieswaarde voor de mens uitgegaan van een extrapolatiemodel zonder drempelwaarde. Op basis van de studie van Rinsky et al. (1981) werd berekend dat blootstelling aan $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ een risico inhoudt van een extra leukemiegeval per een miljoen levenslang blootgestelde personen. De Gezondheidsraad heeft vervolgens een advies uitgebracht waarin geconcludeerd werd dat terecht een lineaire extrapolatie methode is toegepast, maar dat dit een overschatting is van het risico. Zij stelden voor de advieswaarde met een factor 100 te verhogen, hetgeen zou resulteren in een concentratie van $12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ bij een risico van 1×10^{-6} .

Op basis van recente literatuur is er geen aanleiding om af te wijken van de in het basisdocument gebruikte extrapolatiemethode. Het is mogelijk dat haematotoxiciteit een rol speelt bij de ontwikkeling van leukemie. Echter, gezien de recent gerapporteerde genotoxische effecten van een aantal metaboliëten van benzeen (met name de punt/genmutaties) is er voldoende reden om vast te houden aan een stochastisch proces.

De studie van Rinsky van het "Pliofilm cohort" wordt nog steeds gezien als de meest geschikte studie om quantitative risicoschatting op te baseren, alhoewel de discussie over de blootstellingsschattingen nog gaande is.

Het is niet ondenkbaar dat lineaire extrapolatie het risico op leukemie bij mensen enigszins overschat, gezien de in epidemiologische studies gesuggereerde sub-lineariteit in de dosis-respons curve. Er zijn echter ook aanwijzingen dat een lage

cumulatieve blootstelling zou kunnen resulteren in multiple myelomen. Op dit moment zijn de beschikbare gegevens te beperkt om een conclusie te trekken over een eventuele overschatting van het risico op leukemie of multiple myelomen door gebruikmaking van lineaire extrapolatie.

Op grond van deze overwegingen is er geen aanleiding de in het basisdocument afgeleide advieswaarde te verhogen. Tevens blijken recente risicoschattingen gedaan door de EPA en de WHO te resulteren in doses, overeenkomend met een risico van 1×10^{-6} , in dezelfde orde grootte als de schattingen gedaan in het basisdocument.

5. REFERENTIES

Aksoy, M. (1989)

Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene.

EHP 82, 193-197.

ATSDR (1993)

Toxicological profile for benzene. Update.

U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. TP-92/03.

Bailer, A.J. en D.G. Hoel (1989)

Metabolite-based internal doses used in a risk assessment of benzene.

EHP 82, 177-184.

Besluit luchtkwaliteit benzeen (1993)

Staatsblad 1993, nr 35.

Brett, S.M. et al. (1989)

Review and update of leukemia risk potentially associated with occupational exposure to benzene.

EHP 82, 267-281.

Cox, L.A. (1991)

Biological basis of chemical carcinogenesis: insights from benzene.

Risk Anal. 11 (3), 453-464.

Cox, L.A. en P.F. Ricci (1992)

Reassessing benzene cancer risks using internal doses.

Risk Anal. 12 (3), 401-410.

Crump, K. And B. Allen (1984)

"Quantitative estimates of risk of leukemia from occupational exposure to benzene" (prepared for OSHA, 1984).

Crump, K. et al. (1993)

Limitations to benzene cancer risk assessment by Cox and Ricci.

Letter to the editor.

Risk Anal. 13 (2), 145-146.

Gezondheidsraad (1987)

Benzeen. Toetsing van een basisdocument en voorstel risico-evaluatie.

Advies uitgebracht door een commissie van de gezondheidsraad.

No. 14 's-Gravenhage, 1 juni 1987.

Glatt, H. et al. (1989)

Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics.

EHP 82, 81-89.

Infante, P.F. (1992)

- Benzene and leukemia: the 0.1 ppm ACGIH proposed threshold limit value for benzene.
Appl. Occup. Environ. Hyg. 7 (4), 253-262.
- IRIS (1990, 1993)
 Integrated Risk Information System. U.S. EPA.
- Kipen, H.M. et al. (1988)
 Hematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers.
Toxicol. Ind. Health 4 (4), 411-430.
- Lamm, S.H. et al. (1989)
 Consistencies and inconsistencies underlying the quantitative assessment of leukemia risk from benzene exposure.
EHP 82, 289-297.
- Rinsky, R.A. et al. (1987)
 Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment.
New Engl. J. Med. 316 (17), 1044-1050.
- Rinsky, R.A. (1989)
 Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment.
EHP 82, 189-191.
- RIVM (1987)
 Basisdocument Benzeen.
 Slooff, W. et al. (eds.). Rapport nr. 758476001, betreft herziene versie van 840760002.
- Snyder, R. et al. (1993)
 The toxicology of benzene.
EHP 100, 293-306.
- VNO Ad hoc werkgroep (1987)
 Addendum Industrie bij basisdocument benzeen.
- WHO (1987)
 Air quality guidelines for Europe.
 World Health Organization. WHO Regional Publications, European Series No. 23.
- WHO (1993)
 Guidelines for drinking-water quality. Second edition.
 Volume 1: Recommendations.
 World Health Organization, Geneva.
- Yardley-Jones, A. et al. (1991)
 The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment.
Br. J. Ind. Med. 48 (437-444).