



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Handreiking voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding

RIVM Rapport 2019-0055
L. Geraets et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Handreiking voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding

RIVM Rapport 2019-0055

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

L. Geraets (auteur), RIVM
M. Ruijten (auteur), Crisistox Consult
K. Mahieu (auteur), RIVM
P. Bos (auteur), RIVM

Contact:

Peter Bos

Milieu en Veiligheid\Centrum Veiligheid Stoffen en Producten

peter.bos@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van het programma Gezondheid en Milieu, en in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat voor het paraat en operationeel houden van de CBRN responsorganisatie van het RIVM. Beide programma's zijn gericht op het ondersteunen van de Veiligheidsregio's bij incidenten met gevaarlijke stoffen.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Handreiking voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding

Met interventiewaarden voor gevaarlijke stoffen wordt het niveau van gevaar ingeschat wanneer mensen eenmalig en kortdurend een gevaarlijke stof inademen als gevolg van een incident. Deze interventiewaarden ondersteunen de bestrijding van incidenten in Nederland. Op basis van de waarden worden beslissingen genomen om eventueel meer hulpverlenende organisaties in te zetten die betrokken zijn bij de incidentbestrijding. Ook maken ze beslissingen mogelijk over maatregelen om de bevolking te beschermen en over de communicatie met de bevolking. Vooral de Gezondheidskundig Adviseurs Gevaarlijke Stoffen (GAGS) van de GHOR/GGD en de Adviseurs Gevaarlijke Stoffen (AGS) van de brandweer maken van deze interventiewaarden gebruik.

De wijze waarop interventiewaarden voor incidentbestrijding tot stand komen, is recentelijk volledig herzien. Het RIVM beschrijft de huidige methodiek, welke overwegingen hierbij worden gemaakt en hoe de kwaliteit wordt gewaarborgd.

Interventiewaarden voor incidentbestrijding bestaan in Nederland sinds 1993. In opdracht van de ministeries van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is het RIVM hiervoor sinds 2001 verantwoordelijk. Voor de interventiewaarden worden onderzoeksgegevens over gezondheidseffecten van een eenmalige blootstelling aan gevaarlijke stoffen bij proefdieren en mensen vertaald naar de algemene bevolking. Hierbij wordt rekening gehouden met groepen die extra gevoelig kunnen zijn voor de blootstelling aan deze stoffen, zoals ouderen en kinderen.

Kernwoorden: interventiewaarden, inhalatietoxiciteit, incidenten, incidentbestrijding, acute blootstelling, VRW, AGW, LBW, IBGS

Synopsis

Guidance for the derivation of intervention values for emergency response planning

In the Netherlands, intervention values are available to support the management of chemical incidents when a single, accidental inhalation exposure of short duration to a dangerous substance has occurred. These values can be used to assess the potential risks to human health which result from acute releases, and subsequently to support risk management and risk communication. End-users of these intervention values are the Public Health Advisors Hazardous Materials (HazMat) of the Municipal Public Health Service (GAGS) and the HazMat advisors of the fire department (AGS).

The methodology used to derive intervention values for emergency response planning has recently been revised. In this report, RIVM describes the current methodology, the considerations involved and how the quality is guaranteed.

Intervention values for emergency response planning have been derived in the Netherlands since 1993. At the request of the Netherlands' Ministry of Infrastructure and Water Management and the Ministry of Health, Welfare and Sport, RIVM has been responsible for this process since 2001. Intervention values are based on health effects experienced after a single exposure to dangerous substances observed in animals and humans. These data are extrapolated to the general population, including vulnerable subpopulations.

Keywords: intervention values, inhalation toxicity, chemical incidents, chemical emergencies, emergency response, emergency response planning, acute exposure, VRW, AGW, LBW, IBGS

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

- 1.1 Alarmering en opschaling — 12
- 1.2 Interventiewaarden — 12
- 1.3 Blootstelling en gevaarlijk gebied — 13
- 1.4 Opbouw van dit rapport — 13

2 Gezondheidskundig toetsingskader — 15

- 2.1 De oorsprong van toetsingswaarden voor chemische incidenten — 15
- 2.2 Interventiewaarden voor incidentbestrijding — 17
- 2.3 AEGL-waarden — 20
- 2.3.1 AEGL-definities en toelichting — 21
- 2.4 ERPG-waarden — 22
- 2.4.1 ERPG-definities en toelichting — 22
- 2.5 Definities van de interventiewaarden — 23

3 Afleiding van interventiewaarden — 25

- 3.1 Afleiding van interventiewaarden — 25
- 3.1.1 Bronnen — 26
- 3.1.2 Toxicologisch uitgangspunt — 26
- 3.1.3 Extrapolatie- en onzekerheidsfactoren — 26
- 3.1.4 Tijdschalen — 27
- 3.1.5 Eenheid — 30
- 3.1.6 Afronding — 30
- 3.2 Algemene aanknopingspunten voor het bepalen van het toxicologische uitgangspunt voor de interventiewaarden — 30
- 3.3 Wetenschappelijke toetsing van de interventiewaarden — 33

4 Het stofdocument — 35

- 4.1 Opbouw van Deel A van het stofdocument — 35
- 4.1.1 Aanhef — 36
- 4.1.2 Interventiewaarden — 36
- 4.1.3 Fysisch-chemische eigenschappen — 37
- 4.1.4 Overige informatie — 37
- 4.1.5 Toxicologische eigenschappen — 37
- 4.1.6 Beknopte medische informatie — 38
- 4.2 Opbouw van Deel B van het stofdocument — 39
- 4.2.1 Basis for the Dutch Intervention Values — 39
- 4.2.2 The Dutch Intervention Values — 39
- 4.2.3 Derivation of the Dutch Intervention Values — 40
- 4.2.4 Additional toxicological information — 40
- 4.2.5 Carcinogenicity and derivation of the CRP value — 41
- 4.2.6 Odour and derivation of the LOA value — 41
- 4.2.7 Other standards and guidelines — 42

5 Carcinogene risicopotentie — 43

- 5.1 Identificatie van carcinogene stoffen — 43
- 5.2 Kwantificering van kankerrisico's — 44
- 5.2.1 Werkingsmechanismen — 44

5.2.2	Berekening van de carcinogene potentie — 45
5.2.3	Dosistempo correctie — 46
5.2.4	De keuze van een risiconiveau — 47
5.2.5	Berekening van de CRP — 47
5.3	Gegevens over carcinogeniteit in de stofdocumenten — 47
6	Interventiewaarden voor reproductietoxische stoffen — 49
6.1	Gegevens over reproductietoxiciteit — 49
6.1.1	Epidemiologisch onderzoek — 49
6.1.2	Dierexperimenteel onderzoek — 49
6.2	Gebruik van gegevens over reproductietoxiciteit — 50
7	Discussie — 53
8	Referenties — 57
9	Dankwoord — 63
10	Bijlage I: Bepalen van de Level of distinct Odour Awareness (LOA) — 65
11	Bijlage II: Opbouw van het stofdocument — 69
12	Bijlage III: Standaardtermen symptomen en effecten — 72
13	Bijlage IV: Risicoschattingen voor carcinogenen — 77
14	Gebruikte afkortingen — 78

Samenvatting

Ter ondersteuning van incidentbestrijding bij een ongeval met gevaarlijke stoffen worden in Nederland interventiewaarden afgeleid. Met deze waarden worden de gezondheidsrisico's van mensen bij eenmalige inhalatoire blootstelling ten gevolge van incidenten beoordeeld. Mede op basis van deze waarden worden beslissingen genomen over:

- het opschalen van de incidentbestrijdingsorganisatie;
- welke maatregelen ter bescherming van de bevolking moeten worden genomen;
- wat en hoe hierover met de bevolking moet worden gecommuniceerd.

Gebruikers van interventiewaarden zijn onder anderen de Gezondheidskundig Adviseurs Gevaarlijke stoffen (GAGS) van de GHOR/GGD en de Adviseurs Gevaarlijke Stoffen (AGS) van de brandweer.

Op drie niveaus worden interventiewaarden afgeleid die aangeven bij welke concentratie in de lucht een bepaalde ernst van gezondheidseffecten wordt verwacht:

- Voorlichtingsrichtwaarde (VRW) – de luchtconcentratie die met grote waarschijnlijkheid door de blootgestelde bevolking als hinderlijk wordt waargenomen, of waarboven lichte gezondheidseffecten mogelijk zijn.
- Alarmeringsgrenswaarde (AGW) – de luchtconcentratie waarboven onherstelbare of andere ernstige gezondheidseffecten kunnen optreden, of waarbij door blootstelling aan de stof personen minder goed in staat zijn zichzelf in veiligheid te brengen.
- Levensbedreigende waarde (LBW) – de luchtconcentratie waarboven mogelijk sterfte of levensbedreigende aandoeningen kunnen ontstaan.

De meeste gezondheidseffecten zijn, behalve van de concentratie, ook afhankelijk van de duur van blootstelling. Dit houdt in dat dezelfde effecten kunnen optreden bij lagere concentraties als de blootstellingsduur langer is. Daarom worden voor elk niveau waarden afgeleid voor blootstellingsduren van tien en dertig minuten, en van één, twee, vier en acht uur.

Interventiewaarden voor incidentbestrijding worden sinds 1993 in Nederland afgeleid. Het RIVM doet dat sinds 2001 in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De afleiding van interventiewaarden bouwt voort op eerder werk in opdracht van het ministerie van Binnenlandse Zaken en het toenmalige ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu. Voor de interventiewaarden worden onderzoeksgegevens over gezondheidseffecten van eenmalige blootstelling aan gevaarlijke stoffen bij proefdieren en mensen vertaald naar de algemene bevolking, rekening houdend met gevoelige groepen.

De wijze waarop de interventiewaarden voor incidentbestrijding tot stand komen, is recentelijk volledig herzien. Het RIVM beschrijft hoe deze interventiewaarden worden afgeleid, welke overwegingen hierbij worden gemaakt en hoe de kwaliteit wordt gewaarborgd.

1 Inleiding

Het vrijkomen van gevaarlijke stoffen ten gevolge van een incident of een doelbewuste (terroristische) actie is een belangrijk risicoscenario in Nederland. Incidenten met gevaarlijke stoffen treden regelmatig op en kunnen leiden tot gelijktijdige blootstelling van mogelijk duizenden mensen. Een snelle en nauwkeurige inschatting van de mogelijke gezondheidseffecten in relatie tot de concentratie en de duur van de blootstelling is bij zo'n incident een voorwaarde om de algemene bevolking, werknemers en hulpverleners te kunnen beschermen tegen de schadelijke gevolgen van inhalatoire blootstelling aan de gevaarlijke stoffen. De methodiek voor deze risicobeoordeling moet een inschatting van de risico's mogelijk maken binnen enkele minuten na melding/alarmering, omdat bij blootstelling aan hoge concentraties een snelle interventie nodig kan zijn. Echter, ook interventies zoals evacuaties, kunnen risico's voor de bevolking inhouden. Daarom worden de voor- en nadelen van mogelijke interventies afgewogen tegen de mogelijke gezondheidsschade door de blootstelling. Het spreekt voor zich dat zo'n eerste risicobeoordeling grote onzekerheden kent, met name omdat snelle karakterisering van blootstelling meestal problematisch is.

Snelle risicobeoordeling in kritieke situaties is alleen mogelijk met een gedegen voorbereiding waarbij zoveel mogelijk informatie en werkwijzen zijn voorbereid. Vanwege het destijds ontbreken van een geschikte methode voor de risicobeoordeling en besluitvorming bij incidenten met gevaarlijke stoffen is in de jaren tachtig van de vorige eeuw in Rotterdam-Rijnmond een speciaal op dit doel toegesneden methode ontwikkeld. De essentie van deze methode is door de hulpdiensten in Nederland overgenomen. Het doel van de risicobeoordeling is om het bevoegde gezag te adviseren over snelle interventies ter bescherming van de bevolking. De methode bestaat uit drie onderdelen:

1. een schema voor snelle alarmering en opschaling bij incidenten met gevaarlijke stoffen;
2. interventiewaarden voor drie niveaus van gezondheidseffecten per stof, die aangeven bij welke concentratie in de lucht een bepaalde, vooraf gedefinieerde ernst van gezondheidseffecten wordt verwacht;
3. een methode om snel de blootstelling, en de omvang en locatie van een effectgebied¹ in te schatten.

Deze drie onderdelen van de beoordelingsmethode worden hieronder kort beschreven. Dit rapport gaat verder in op het tweede onderdeel: de afleiding van interventiewaarden voor gevaarlijke stoffen in de lucht om gezondheidsrisico's van mensen bij incidenten te beoordelen.

¹ Hulpverleners definiëren het effectgebied als het gebied waarbinnen de alarmeringsgrenswaarde (zie paragraaf 2.5) wordt overschreden of mogelijk wordt overschreden.

1.1 Alarmering en opschaling

Uitgaande van de fysisch-chemische eigenschappen en toxiciteit van stoffen is een classificering ontwikkeld die de Adviseur Gevaarlijke Stoffen (AGS) van de brandweer direct inzicht geeft in de noodzaak om bij incidenten al dan niet op te schalen. Een stof is niet geclassificeerd (-), of heeft een A- of B-status. De A- of B-status wordt afgeleid van een risico-index, die wordt bepaald door de lengte van het benedenwinds gebied waarbinnen de AGW (alarmeringsgrenswaarde, zie paragraaf 2.5) wordt overschreden bij een gestandaardiseerde fictieve ontsnapping van de stof (dit wordt aangeduid als het effectgebied). In het standaardscenario zijn de hoeveelheid ontsnapte stof, de meteorologische omstandigheden en de ruwheid van het terrein vastgelegd conform de methode die in het Groene Boek (Groene Boek, 1990) is beschreven (DCMR, 1995). Dit geeft in de alarmeringsfase het volgende resultaat voor een eerste inschatting van het effectgebied:

Klasse	Effectgebied bij middelgrote lekkage	Effectgebied bij (zeer) grote lekkage
-	Lokaal gering effectgebied	Mogelijk (beperkt) effectgebied <500 m
A	Lokaal effectgebied	Effectgebied mogelijk > 500 m
B	Mogelijk lokaal gebied waarbinnen LBW wordt overschreden	Effectgebied mogelijk >> 500 m

B-stoffen veroorzaken onder deze standaardomstandigheden een groter effectgebied (zijn risicovoller) dan A-stoffen. De A- of B-status van gevaarlijke stoffen wordt jaarlijks door de Veiligheidsregio Rotterdam-Rijnmond geactualiseerd, onder andere op basis van herziene interventiewaarden.

1.2 Interventiewaarden

Per stof worden interventiewaarden afgeleid voor drie niveaus van gezondheidseffecten:

- de voorlichtingsrichtwaarde (VRW);
- de alarmeringsgrenswaarde (AGW);
- de levensbedreigende waarde (LBW).

Deze zijn bedoeld om richting te geven aan de bescherming van de bevolking bij incidenten met gevaarlijke stoffen. De interventiewaarden spelen een doorslaggevende rol bij de beslissing tot het nemen van (preventieve) maatregelen tijdens incidenten, zoals het verstrekken van informatie en alarmering van de bevolking voor schuilen, evacuatie of ontruiming. Voor verdere uitleg over de interventiewaarden zie paragraaf 2.5.

De lijst van stoffen waarvoor interventiewaarden zijn afgeleid, is door de jaren heen in stappen uitgebreid. In 1996 zijn waarden afgeleid voor de toenmalige A- en B-stoffenlijst (DCMR, 1995). Voor de herziening in 2000 zijn aanvullend stoffen geïdentificeerd door de medisch milieukundigen (MMK'en) en AGS'en in Nederland.

Interventies bij incidenten met gevaarlijke stoffen kunnen grote gevolgen hebben voor de getroffen bevolking, de hulpverleners en de aanwezigen in de getroffen bedrijven. Het spreekt daarom voor zich dat interventiewaarden waarop zulke interventies voor een (belangrijk) deel worden gebaseerd, een zo groot mogelijke kwaliteit moeten hebben. De gewenste kwaliteit vereist een risicobeoordeling per stof die veel tijd zou kosten. Om snel een werkbare set waarden beschikbaar te hebben zijn de interventiewaarden tot en met 2007 opgesteld op basis van een snelle beoordeling van beperkte gegevens afkomstig uit secundaire bronnen, zoals de HSDB (Hazardous Substances Data Bank) en andere databases en handboeken.

Sinds 2008 loopt een programma om de kwaliteit van de interventiewaarden te verbeteren op basis van Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) en Emergency Response Planning Guidelines (ERPGs) en de onderliggende documentatie, aangevuld met beperkt literatuuronderzoek (zie hoofdstuk 2).

1.3 Blootstelling en gevaarlijk gebied

De interventiewaarden zijn bedoeld voor gebruik met het regionaal gasmeetplan (DCMR, 1994) en het DCMR-werkblad (DCMR Milieudienst Rijnmond) (huidige versie 15) of software zoals Phast, Effects, Gasmal of ALOHA. Deze middelen zijn voor de meeste meetplanorganisaties van de brandweerkorpsen in Nederland de eerste keus bij het bepalen van de plaats en omvang van een gevaarlijk gebied bij een incident met gevaarlijke stoffen. Op basis van een ruwe inschatting van de bronsterkte en van de meteorologische omstandigheden, en met kennis van een interventiewaarde van de ontsnapte stof, levert het werkblad binnen enkele minuten een antwoord op de vraag of een incident mogelijk een effectgebied veroorzaakt. Als een effectgebied mogelijk is, levert de methode een indicatie van de locatie en omvang daarvan; dit rapport gaat verder niet in op de wijze waarop deze methode wordt toegepast.

Interventiewaarden worden ook gebruikt voor de beoordeling van gezondheidsrisico's door blootstelling in het brongebied.²

1.4 Opbouw van dit rapport

In dit rapport wordt ingegaan op de achtergrond van de interventiewaarden voor incidentbestrijding, en de wijze waarop deze worden afgeleid.

De wijze waarop de interventiewaarden gedurende een incident worden toegepast, de organisatie, methoden en middelen die daarvoor worden gebruikt en de verdeling van bevoegdheden en verantwoordelijkheden daarbij, vallen buiten het bestek van dit rapport.

In hoofdstuk 2 wordt het gezondheidskundig toetsingskader voor de interventiewaarden beschreven. In hoofdstuk 3 worden aanwijzingen gegeven voor de gegevensverzameling voor, en het opstellen van het stofdocument, en houvast en toetsingscriteria voor de afleiding van de interventiewaarden. Een beschrijving van de opbouw van het

² Het brongebied is de plaats waar het incident plaatsvindt en van waaruit de stof zich via de lucht en/of andere contactmedia verspreidt.

stofdocument en de in het stofdocument opgenomen informatie staan in hoofdstuk 4. In de hoofdstukken 5 en 6 wordt aangegeven op welke wijze bij de afleiding van interventiewaarden wordt omgegaan met respectievelijk carcinogene en reproductietoxische eigenschappen van stoffen waarvoor interventiewaarden worden afgeleid. In hoofdstuk 7 worden enkele aspecten van de herziene interventiewaarden in breder perspectief bediscussieerd.

Interventiewaarden zijn bedoeld om gezondheidsrisico's van een eenmalige korte inhalatoire blootstelling aan stoffen te beoordelen. Daarvoor worden veel verschillende benamingen gehanteerd: 'gevaarlijke stoffen' (zoals IBGS: incidentbestrijding gevaarlijke stoffen), 'toxische stoffen', 'chemicaliën', 'chemische stoffen', 'chemische agentia', et cetera. In het kader van incidentbestrijding refereert de term 'gevaarlijke stoffen' zowel aan de toxische, als de explosieve en de brandgevaarlijke eigenschappen van chemische stoffen. Alhoewel de term 'gevaarlijke stoffen' breder is, wordt deze omschrijving verder als standaardterminologie gebruikt in dit rapport. We bedoelen dan abiotische chemische stoffen, niet zijnde biologische agentia en niet zijnde radioactieve stoffen of ioniserende straling.

2 Gezondheidskundig toetsingskader

De ernst van ongewenste gevolgen van blootstelling aan gevaarlijke stoffen kan uiteenlopen van waarneming, hinder, reversibele en irreversibele gezondheidseffecten tot sterfte. Daarnaast kunnen vele verschillende soorten toxische effecten optreden, zoals irritatie, depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS), hemolyse, methemoglobinemie, et cetera. De effecten van inhalatoire blootstelling aan een stof in de blootgestelde populatie worden bepaald door de fysisch-chemische en toxische eigenschappen van de stof (stofgebonden factoren), door de duur en wijze van blootstelling (situatiegebonden factoren) en de blootgestelde personen (persoonsgebonden factoren). Dit hoofdstuk beschrijft de wijze waarop literatuurgegevens over de effecten van blootstelling aan gevaarlijke stoffen worden gereduceerd tot hanteerbare waarden voor drie niveaus van gezondheidseffecten voor incidentbestrijding.

2.1 De oorsprong van toetsingswaarden voor chemische incidenten

De directe wereldwijde aanleiding om toetsingswaarden voor kortdurende, eenmalige inhalatoire blootstelling van de algemene bevolking af te leiden was het incident met methylisocyanaat in Bhopal in 1984. Daarvoor waren er wel enkele initiatieven geweest zoals de Nederlandse EPEL-waarden (Eenmalige Populatie Expositie Limiet) (Verberk, 1975), maar geen van deze initiatieven heeft toetsingswaarden opgeleverd voor een significant aantal gevaarlijke stoffen. Ook bestonden er acute grenswaarden voor de werkplek (zoals de STEL (Short-Term Exposure Limit) en de IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) en militaire toepassingen (SMAC (Spacecraft Maximum Allowable Concentration), EEL (Emergency Exposure Limit) en EEGL (Emergency Exposure Guidance Level), zie Woudenberg en Van der Torn, 1992)), en probits voor de berekening van acute sterfte voor QRA (Quantitative Risk Assessment) ten behoeve van externe veiligheid (Groene Boek, 1990). Ongeveer gelijktijdig startten eind jaren tachtig in de vorige eeuw drie programma's:

1. Het European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) produceerde een methode om Emergency Exposure Indices (EEI) af te leiden (ECETOC, 1991). Deze methodiek is nooit grootschalig en systematisch gebruikt voor het afleiden van acute toetsingswaarden voor incidenten.
2. De American Industrial Hygiene Association (AIHA) startte in 1987 het ERPG-programma voor het afleiden van ERPG-waarden zonder eerst een handreiking vast te stellen (zie paragraaf 2.4). Dit programma is in 2018 nog steeds productief. Nederland is daarin vertegenwoordigd sinds 1994.
3. US EPA startte een initiatief om Amerikaanse federale instituten te laten samenwerken bij de vaststelling van acute toetsingswaarden voor incidenten. Dit leidde in 1993 tot de publicatie 'Guidelines for Developing Community Emergency Exposure Levels (CEEL) for Hazardous Substances' (COT, 1993) en in 1995 tot het AEGL-programma (zie paragraaf 2.3 (NRC, 2001)). Dit programma is in 2018 zo goed als beëindigd. In juni

1999 zijn alle OECD-lidstaten uitgenodigd om deel te nemen aan het AEGL-programma (OECD 2001a). Nederland en Duitsland hebben daarin uiteindelijk gedurende 1998-2011 een actieve rol gespeeld.

Onder leiding van Frankrijk is in 2007 een Europees FP5-project gestart, ACUTEX, met het doel om een geharmoniseerde Europese methodiek voor het afleiden van acute toetsingswaarden te definiëren (ACUTEX, 2005). Het ACUTEX-project heeft een methodiek opgeleverd, maar die is nooit gebruikt om toetsingswaarden af te leiden (anders dan als test gedurende het project zelf). De laatste aanzet naar Europese harmonisatie was in het kader van het FP7-project iNTeg-Risk. Ten behoeve van iNTeg-Risk is de stand van zaken van acute toetsingswaarden in en buiten Europa in kaart gebracht (Bos et al., 2010); ook dit project heeft geen Europese follow-up gekregen.

In Nederland is de afleiding van interventiewaarden gestart in de regio Rotterdam-Rijnmond vanwege de noodzaak om snel risicobeoordelingen te kunnen doen bij chemische incidenten. De reden om in die regio te starten was het bijzondere risicoprofiel. Geïnspireerd door de ERPG-systematiek werden voor de lokale prioriteitenlijst toetsingswaarden per stof afgeleid op drie niveaus van gezondheidseffecten; deze werden alleen afgeleid voor de blootstellingsduur van één uur. Aanvankelijk werden interventiewaarden vanaf 1993 afgeleid door de afdeling Medische Milieukunde (MMK) van de GGD Rotterdam e.o. en vastgesteld onder verantwoordelijkheid van de regionale werkgroep Bron en Effect (B&E). De eerste set interventiewaarden is in 1996 gepubliceerd (Ruijten et al., 1996; Habets en Ruijten, 1996). In 2001 is de verantwoordelijkheid voor de afleiding van de interventiewaarden overgegaan naar het RIVM.

De Gezondheidsraad (GR) is in 2004 een onderzoek gestart naar de wijze van afleiding en het gebruik van de interventiewaarden. De resultaten hiervan zijn gepubliceerd in het rapport 'De waarde van interventiewaarden' (Gezondheidsraad, 2007).

Sinds 2007 loopt er een programma om de kwaliteit van de interventiewaarden te verbeteren. De verbeteringen en uitbreidingen zijn gebaseerd op vier bronnen van informatie:

1. het rapport 'De waarde van interventiewaarden' van de GR. De aanbevelingen van de GR zijn grotendeels overgenomen, behalve die voor reproductietoxische effecten (zie hoofdstuk 6);
2. een serie consultaties van beoogde eindgebruikers, vooral AGS en GAGS (Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen van de GHOR/GGD). De toevoeging van een tijdpunt van twee uur en de inhoud en opmaak van het stofdocument Deel A (het operationele deel, zie hoofdstuk 4) zijn het resultaat van deze consultatie;
3. AEGL- en ERPG-waarden en de onderliggende documentatie, aangevuld met beperkt literatuuronderzoek (zie de hoofdstukken 3 en 4);
4. De Toetsgroep Interventiewaarden heeft vooral technische bijdragen geleverd aan de wijze waarop de interventiewaarden worden afgeleid, inclusief de keuze om te tijdschalen naar tien

minuten en de formattering van stofdocument Delen B en C (zie de hoofdstukken 3-6).

De stoffen waarvoor de interventiewaarden al zijn herzien, zijn in de jaarlijks herziene lijst met interventiewaarden eenvoudig te herkennen: 'oude' waarden zijn alleen beschikbaar voor een tijdsduur van één uur, herziene waarden voor een reeks blootstellingsduren van tien en dertig minuten en één, twee, vier en acht uur (RIVM, 2018).

2.2 Interventiewaarden voor incidentbestrijding

Wereldwijd bestaan vele grenswaarden die bedoeld zijn om mensen te beschermen tegen de schadelijke gevolgen van inhalatoire blootstelling aan gevaarlijke stoffen (Bos et al., 2010). Als een bestaand systeem van grenswaarden zou voldoen als interventiewaarden voor incidentbestrijding, ligt het voor de hand om die grenswaarden te gebruiken of de interventiewaarden daarvan af te leiden. Hiermee zou de behoefte aan speciale interventiewaarden vervallen.

Elke grenswaarde is afgeleid voor een specifieke situatie, die voornamelijk door de onderstaande vijf factoren wordt bepaald. De geschiktheid van bestaande grenswaarden als basis voor de interventiewaarden hangt af van de mate waarin deze factoren van toepassing zijn op de blootstellingssituatie tijdens een incident (COT, 1993; ECETOC, 1991).

1. *Het mogelijk blootgestelde deel van de bevolking*

De interventiewaarden zijn van toepassing op de algemene bevolking, inclusief gevoelige groepen. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld de grenswaarden voor de werkplek, zoals de wettelijke grenswaarden (SER, 2018), de MAK-waarden (DFG, 2018) of TLV (Threshold Limit Value; ACGIH, 2018), die zijn afgeleid voor (relatief) gezonde, deels op gezondheid geselecteerde werknemers binnen bepaalde leeftijdsgrenzen. De interventiewaarden moeten vanwege de inclusie van gevoelige groepen rekening houden met mogelijk verhoogde gevoeligheid ten gevolge van leeftijd, geslacht en pre-existente ziekten, zoals die in de algemene bevolking veel vaker voorkomen dan bij de beroepsbevolking. Het effect van inhalatoire blootstelling aan concentraties gelijk aan de interventiewaarden bij zeer gevoelige personen, zoals terminale patiënten en gesensibiliseerde personen, is moeilijk aan te geven. De interventiewaarden zijn in eerste instantie niet gericht op dergelijke personen. Daarom is niet uit te sluiten dat een inhalatoire blootstelling gelijk aan de interventiewaarden bij dergelijke zeer gevoelige individuen een ernstiger effect veroorzaken dan de definitie impliceert.

2. *De mate en het patroon van blootstelling*

De duur en mate van blootstelling aan gevaarlijke stoffen bij een incidentele ontsnapping van chemicaliën hangt af van de stof, de uitstoot, de meteorologie en de lokale geografie. Interventiewaarden worden vastgesteld voor een éénmalige, kortdurende inhalatoire blootstelling. Grenswaarden voor blootstelling worden meestal afgeleid voor continue levenslange blootstelling. Grenswaarden voor de werkplek bijvoorbeeld zijn

afgeleid voor een 40-urige werkweek gedurende een arbeidsleven. De interventiewaarden die worden vastgesteld voor een tijdsduur van tien minuten tot acht uur passen bij realistische incidentscenario's. Met name bij momentane emissies, zoals het volledig falen van een tank waarbij in één keer een hoeveelheid stof wordt geëmitteerd, zal de blootstellingsduur dicht bij de bron zelden één uur of langer bedragen. Afhankelijk van het ongevalsscenario kan een kortere of langere blootstellingduur relevanter zijn. De interventiewaarden worden daarom vastgesteld voor een blootstellingduur van tien en dertig minuten en één, twee, vier en acht uur. Interventiewaarden worden vaak ook gebruikt om risico's voor betrokken werknemers in te schatten, omdat het scenario waarvoor ze zijn ontworpen, beter aansluit op de incident-situatie dan de reguliere grenswaarden voor de werkplek. Echter, interventiewaarden zijn bedoeld voor eenmalige blootstelling; betrokken werknemers, zoals hulpverleners, kunnen herhaaldelijk worden blootgesteld. Strikt genomen blijven wettelijke grenswaarden voor de werkplek van kracht.

3. *Type, ernst en reversibiliteit van de toxische effecten*
 Gevaarlijke stoffen kunnen een breed scala aan effecten veroorzaken met verschillende mate van ernst. De effecten die volgen op een kortdurende blootstelling van mensen via de lucht, zijn voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding van belang. Er zijn veel mogelijkheden om de gradaties van toxische effecten te beschrijven en te categoriseren. De keus is gemaakt voor een systeem waarbij interventiewaarden op drie niveaus van gezondheidseffecten incidentenbestrijders een indicatie geven over de noodzaak van preventieve maatregelen. Dit systeem sluit aan bij internationaal gangbare systemen van de National Advisory Committee on Acute Exposure Guideline Levels (NAC AEGLE) (NRC, 2001), ERPG (AIHA, 2018a+b), ECETOC (ECETOC, 1991) en de National Research Council's Committee on Toxicology (COT, 1993), ACUTEX (ACUTEX, 2005) en een review van operationele systemen voor afleiding van toetsingswaarden voor acute inhalatie-toxiciteit (Bos et al., 2010). Aan het systeem van drie niveaus ligt impliciet een onderverdeling van het totale effectbereik ten grondslag, dat oploopt van waarneming tot sterfte in vier letselcategorieën. ECETOC (ECETOC, 1991; COT, 1993) heeft deze onderverdeling expliciet uitgewerkt. Hierbij werden de volgende vier letselcategorieën aangeduid als D-niveaus. Volgens deze onderverdeling dienen de drie niveaus van interventiewaarden de overgangen tussen deze letselcategorieën aan te geven.³

D1-Detection

Blootstelling wordt uitsluitend waargenomen door geur, smaak, zicht en/of lichte prikkelende sensaties, alle direct omkeerbaar bij

³ Opgemerkt wordt dat de herziene Nederlandse systematiek hiervan enigszins afwijkt (zie o.a. de paragrafen 2.5 en 3.1).

het stoppen van de blootstelling. Er zijn geen andere directe effecten op de gezondheid.

D2-Discomfort

Blootgestelde personen ondervinden hinder en/of ongemak. Mogelijke gezondheidseffecten zijn snel reversibel en zonder blijvende consequenties. Voorbeelden: lichte irritatie van de ogen of luchtwegen of lichte sufheid, hoofdpijn of misselijkheid.

D3-Disability

Het vermogen van blootgestelde personen om zichzelf te beschermen of te vluchten wordt nadelig beïnvloed (bijv. door onvermogen om de situatie te beoordelen, door ernstige oog- of luchtwegirritatie), en/of blootgestelde personen lopen een ernstige niet snel reversibele (irreversibele) aandoening op die langdurige restverschijnselen kan veroorzaken (incl. reproductietoxische effecten).

D4-Death

Sterfte of het ontstaan van een levensbedreigende aandoening zoals ARDS ('Acute Respiratory Distress' Syndroom) binnen enkele dagen na de blootstelling.

4. *Het aandeel blootgestelde personen met effecten*

Bij een klein deel van de bevolking kunnen mogelijk toch effecten optreden waartegen de interventiewaarden beogen te beschermen (zie onder punt 2 hierboven). Om de volgende redenen is het niet goed mogelijk aan te geven hoe groot dit 'kleine deel' is:

- De gegevensbasis voor het afleiden van de interventiewaarden is vaak niet voldoende nauwkeurig om een exact percentage aan te geven.
- Het aantal personen met schadelijke effecten zal sterk afhangen van de (variabele en onbekende) fractie gevoelige personen in de getroffen bevolking.
- De interventiewaarde geldt impliciet voor een inhalatoire blootstelling met een continu blootstellingsniveau en een bepaalde blootstellingsduur. De feitelijke respons hangt af van het werkelijke patroon van blootstelling (bijv. met concentratiepieken).
- De letselcategorieën waarop de interventiewaarden zijn gebaseerd (zie punt 3), zijn zelf onnauwkeurig begrensd.
- De modellen waarmee de blootstelling wordt geschat én de methoden waarmee de eerste concentratiemetingen worden uitgevoerd, zijn onnauwkeurig.

5. *Het gebruiksdoel*

De interventiewaarden zijn afgeleid om richting te geven aan beslissingen over repressieve (risicoreducerende) maatregelen ter bescherming van de bevolking bij incidenten met gevaarlijke stoffen. De interventiewaarden mogen dus niet te hoog zijn, omdat anders een ongewenst groot deel van de bevolking effecten zal ondervinden zonder dat gepaste interventies worden ingezet. Anderzijds bestaat er een gezondheidskundige reden om de interventiewaarden niet te laag te kiezen: de maatregelen die genomen kunnen worden op basis van de risicobeoordeling,

kunnen zelf mogelijk ook schadelijke gevolgen hebben. Een grootschalige evacuatie in stedelijk gebied kan bijvoorbeeld gewonden en doden veroorzaken, zelfs zonder blootstelling aan een gaswolk van een incident. Vooral dit laatste aspect is uniek voor de interventiewaarden, vergeleken met de grenswaarden die uit het oogpunt van bescherming van de algemene bevolking door instanties als WHO, EFSA (European Food and Safety Authority) en ECHA (European Chemicals Agency) worden afgeleid. Deze beschermende grenswaarden zijn bijvoorbeeld de ADI (Acceptable Daily Intake), de TCL (Toxische Concentratie Lucht), de TDI (Tolerable Daily Intake), de DNEL (Derived No-Effect Level), en de Air Quality Guidelines. Dergelijke grenswaarden beogen effecten op de gezondheid uit te sluiten en pretenderen geen schatting te zijn van een niveau waarop daadwerkelijk effecten zullen optreden. Het is daarom gebruikelijk om bij de afleiding gebruik te maken van meerdere extrapolatie- en onzekerheidsfactoren met als primaire doel een waarde af te leiden die zeker een veilig niveau van blootstelling waarborgt. In de omstandigheden waarin interventiewaarden worden toegepast, is de blootstelling vaak moeilijk te beïnvloeden. Interventiewaarden worden voornamelijk gebruikt als globale richtlijn (toetsingswaarde) om te beslissen wanneer de nadelen van mogelijke maatregelen, zoals een ontruiming met kans op mechanisch en/of psychisch letsel, opwegen tegen de toxische effecten door de blootstelling.

Het gegeven dat iedere grenswaarde een andere invulling van bovenstaande vijf factoren vereist, is een hoofdreden voor het bestaan van verschillende grenswaarden voor één stof.

Behalve de kwaliteit van de bestaande grenswaarden is ook de kwantiteit van belang: zeer valide grenswaarden voor maar een beperkt aantal gevaarlijke stoffen zijn geen afdoende basis voor een bruikbaar systeem (Woudenberg en van der Torn, 1992).

Aanvankelijk bleken bij de eerste vaststelling van de interventiewaarden de ERPG's van AIHA als enige geschikt om als basis te gebruiken voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding (Ruijten et al., 1996). Inmiddels komen de recenter ontwikkelde AEGL-waarden van de National Research Council meer in aanmerking. Belangrijke voordelen van het AEGL-programma zijn de gedegen, gedetailleerde stofdocumenten en het feit dat de AEGL-waarden voor meerdere tijdsduren worden afgeleid. Wanneer van een stof zowel een ERPG- als een AEGL-document beschikbaar is, worden interventiewaarden nu bij voorkeur afgeleid op basis van het AEGL-document. De volgende twee paragrafen geven een korte beschrijving van de AEGL's en ERPG's, daarna worden de definities van de interventiewaarden gegeven.

2.3 AEGL-waarden

De Amerikaanse NAC AEGL is in 1996 begonnen met het afleiden van AEGL-waarden voor blootstellingsduren van dertig minuten, en één, vier en acht uur, en iets later ook voor tien minuten (NRC, 2001). De AEGL technical support documents (TSD) en AEGL-waarden doorlopen

meerdere beoordelingsronden, met daaraan verbonden een verschillende status van de waarden (aantallen daterend van december 2018):

1. *Draft AEGL's*: dit zijn de waarden die door de literatuuronderzoekers en de chemical manager van de betreffende stof aan de voltallige NAC (National Advisory Committee) AEGL worden voorgesteld (aantal onbekend).
2. *Proposed AEGL's*: dit zijn waarden waarmee de NAC AEGL in twee derde meerderheid instemt. Deze waarden en de bijbehorende TSDs worden daarna gepubliceerd in de Federal Register voor externe toetsing en beoordeling (12 stoffen).
3. *Interim AEGL's*: dit zijn de waarden na de externe toetsing en beoordeling, eventueel na verwerking van commentaar. Hierna worden de waarden en TSDs voorgelegd aan een Subcommissie van de National Academy of Sciences (NAS) (72 stoffen).
4. *Final AEGL's*: dit zijn de waarden na akkoord van de NAS AEGL Subcommissie (188 stoffen).

Momenteel zijn interim en final AEGL-waarden beschikbaar voor 260 stoffen. Het RIVM heeft toegang tot alle nog niet gepubliceerde – maar wel vastgestelde – AEGL-waarden en -documenten. In de volgende paragraaf zijn de AEGL-definities en toelichting, voor de eenduidigheid in het Engels, weergegeven (NRC, 2001).

2.3.1 *AEGL-definities en toelichting*

AEGL severity levels represent short-term exposure values which are a threshold for specific biological effects for the general public and are applicable to emergency exposure periods from 10 minutes to 8 hours. AEGL-2 and AEGL-3 levels, and AEGL-1 levels as appropriate, will be developed for each of five exposure periods (10 and 30 minutes, 1 hour, 4 hours, and 8 hours) and will be distinguished by varying degrees of severity of toxic effects. The NAC/AEGL Committee believes that the recommended exposure levels are applicable to the general population including infants and children who may be sensitive and susceptible. The three AEGL severity levels have been defined as follows:

- **AEGL-1** is the airborne concentration (expressed as ppm or mg/m³) of a substance above which it is predicted that the general population, including susceptible individuals, could experience notable discomfort, irritation, or certain subclinical, non-sensory effects. However, the effects are not disabling and are transient and reversible upon cessation of exposure.
- **AEGL-2** is the airborne concentration (expressed as ppm or mg/m³) of a substance above which it is predicted that the general population, including susceptible individuals, could experience irreversible or other serious, long lasting adverse health effects, or an impaired ability to escape.
- **AEGL-3** is the airborne concentration (expressed as ppm or mg/m³) of a substance above which it is predicted that the general population, including susceptible individuals, could experience life-threatening health effects or death.

Airborne concentrations below the AEGL-1 represent exposure levels that could produce mild and progressively increasing odor, taste, irritation or certain non-symptomatic, non-sensory effects. With

increasing airborne concentrations above each AEGL level, there is progressive increase in the likelihood of occurrence and the severity of effects described for each corresponding AEGL level. Although AEGL values represent threshold levels for the general public, including sensitive subpopulations, it is recognized that certain individuals, subject to unique or idiosyncratic responses, could experience the effects described at concentrations below the corresponding AEGL level.

Een overzicht van alle AEGL-waarden en TSDs is beschikbaar op de website: <https://www.epa.gov/aegl>.

2.4 ERPG-waarden

De Emergency Response Planning (ERP) Committee van AIHA is in 1987 begonnen met het afleiden van ERPG-waarden. Momenteel zijn ERPG-waarden beschikbaar voor 148 stoffen (AIHA, 2018a). Vanaf 1995 worden eenmaal per jaar alle in het voorafgaande jaar gereedgekomen ERPG-documenten gepubliceerd. Het ERPG-programma is nog actief, en produceert 10-jaarlijkse updates van alle stofdocumenten en ERPG-waarden. Hieronder zijn de ERPG-definities en toelichting, voor de eenduidigheid in het Engels, weergegeven (AIHA, 2018b). De wijze waarop ERPG-waarden worden afgeleid, is vastgelegd door AIHA (AIHA, 2014).

2.4.1 ERPG-definities en toelichting

Emergency Response Planning Guidelines (ERPGs) were developed for emergency planning and are intended as health based guideline concentrations for single exposures to chemicals. These guidelines (i.e., the ERPG documents and ERPG values) are intended for use as planning tools for assessing the adequacy of accident prevention and emergency response plans, including transportation emergency planning and for developing community emergency response plans. The emphasis is on ERPGs as *planning* values. When an actual chemical emergency occurs, there is seldom time to measure airborne concentrations and then to take action.

ERPGs can be used to develop emergency response action plans, including mitigation steps, protective actions, administrative controls such as inventory reduction, and others. Emergency response plans will vary depending upon factors such as population density, type of population (e.g., schools), terrain, weather conditions, and the nature of the release.

- **ERPG-1:** The maximum airborne concentration below which it is believed that nearly all individuals could be exposed for up to one hour without experiencing other than mild, transient adverse health effects or without perceiving a clearly objectionable odor.
- **ERPG-2:** The maximum airborne concentration below which it is believed that nearly all individuals could be exposed for up to one hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms which could impair an individual's ability to take protective action.
- **ERPG-3:** The maximum airborne concentration below which it is believed that nearly all individuals could be exposed for up to one hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

ERPG-1 The ERPG-1 identifies a level which does not pose a health risk to the community but which may be noticeable due to slight odor or mild irritation. In the event that a small, non-threatening release has occurred, the community could be notified that they may notice an odor or slight irritation but that the concentrations are below those which could cause health effects.

For some materials, because of their properties, there may not be an ERPG-1. One case would include substances for which sensory perception levels are known to be higher than the ERPG-2 level. In such cases, no ERPG-1 level would be recommended and a designation of 'Not Appropriate' (NA) would be proposed. The NA designation provides emergency responders with important information that (reports of) sensory perception indicate(s) that the ERPG-2 level has been reached or exceeded. For some materials, the odor perception data are insufficient to establish an ERPG-1. In this case and in cases where data are insufficient regarding levels below the ERPG-2 where mild irritation or other effects consistent with an ERPG-1 may occur, no ERPG-1 would be recommended. A designation of 'Insufficient Data' (ID) would be proposed.

ERPG-2 Above ERPG-2, for some members of the community, there may be significant adverse health effects or symptoms which could impair an individual's ability to take protective action. These symptoms might include severe eye or respiratory irritation or muscular weakness.

ERPG-3 The ERPG-3 level is the worst-case planning level above which there is the possibility that some members of the community may develop life-threatening health-effects. This guidance level could be used to determine if a potentially releasable quantity of a chemical could reach this level in the community, thus demonstrating the need for steps to mitigate the potential for such a release.

Een overzicht van alle ERPG-waarden en TSDs zijn tegen betaling beschikbaar via de volgende website: <https://www.aiha.org/get-involved/aiha guideline foundation/emergency response planning guidelines>

2.5 Definities van de interventiewaarden

Op basis van de ERPG-definities zijn in de jaren negentig van de vorige eeuw definities van de interventiewaarden geformuleerd; in latere jaren is de formulering enigszins aangepast. De huidige definities voor de afleiding van de interventiewaarden zijn:

Voorlichtingsrichtwaarde – VRW

De luchtconcentratie die met grote waarschijnlijkheid door de blootgestelde bevolking als hinderlijk wordt waargenomen, of waarboven lichte gezondheidseffecten mogelijk zijn.

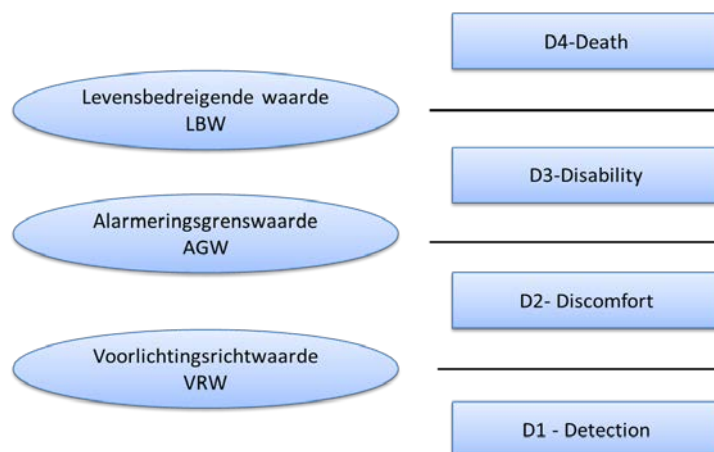
Alarmeringsgrenswaarde – AGW

De luchtconcentratie waarboven onherstelbare of andere ernstige gezondheidseffecten kunnen optreden, of waarbij door blootstelling aan de stof personen minder goed in staat zijn zichzelf in veiligheid te brengen.

Levensbedreigende waarde – LBW

De luchtconcentratie waarboven mogelijk sterfte of levensbedreigende aandoeningen kunnen ontstaan.

Deze definities wijken licht af van de D-niveaus, de door ECETOC gehanteerde letselcategorieën (zoals genoemd in paragraaf 2.2). De verhouding van de definities voor de interventiewaarden ten opzichte van de letseldefinities zoals gedefinieerd door ECETOC is inzichtelijk gemaakt in figuur 1. Dit is gedaan om een betere aansluiting te krijgen met de impliciet bij de ERPG's en met name bij de AEGL's gehanteerde letselcategorieën. Bij een blootstelling aan een concentratie van een stof boven het niveau van de interventiewaarde wordt ingeschat dat de kans op letsels van de daarboven gelegen letselcategorie onaanvaardbaar groot wordt.



Figuur 1 Verhoudingen van de definities voor de interventiewaarden ten opzichte van de letseldefinities zoals gedefinieerd door ECETOC.

De werkwijze voor de afleiding van interventiewaarden die in dit rapport wordt beschreven, geldt sinds 2008. De verzameling van informatie, het afleiden van interventiewaarden (zie hoofdstuk 3) en het format van het stofdocument (zie hoofdstuk 4) zijn herzien ten opzichte van de tot 2007 gehanteerde werkwijze. De interventiewaarden worden sinds 2008 opgesteld voor blootstellingsduren van tien en dertig minuten en één, twee, vier en acht uur. De interventiewaarden gevaarlijke stoffen hebben nog geen wettelijke status, maar worden in Nederland en Vlaanderen algemeen gebruikt en gezien als de best mogelijke risicoschatting voor het gestelde doel.

3 Afleiding van interventiewaarden

Net zoals bij de vaststelling van grenswaarden voor gevaarlijke stoffen in het algemeen, berust de afleiding van elk van de drie niveaus van interventiewaarden op het kritische toxische effect zoals gedefinieerd voor dat niveau (VRW, AGW of LBW). Anders dan bij grenswaarden, gaat het bij de interventiewaarden echter niet alleen om het kritische effect zelf. Het gaat eerder om het kritische effectniveau dat past bij de definitie voor de betreffende interventiewaarde. Interventiewaarden zijn niet bedoeld om een 'veilig' blootstellingsniveau aan te geven. Het zijn toetsingswaarden die voor verschillende tijdsduren van blootstelling een indicatie geven bij welke concentratie gezondheidseffecten kunnen gaan ontstaan. Deze gezondheidseffecten moeten voldoen aan de definitie voor het betreffende interventiewaardeniveau (zie paragraaf 2.5).

Het vaststellen van een geschikt uitgangspunt ('Point of Departure'; PoD) voor een interventiewaarde is per definitie een afwegingsproces, dat zich moeilijk in regels laat vastleggen. Bij deze beoordeling zal elke deskundige de waarde en relevantie van bepaalde gegevens voor het afleiden van de interventiewaarden wat anders inschatten; vertrouwdheid met en vertrouwen in de verschillende typen gegevens en bronnen spelen daarbij een belangrijke rol. In dit hoofdstuk worden een algemene aanpak en een aantal aanknopingspunten gegeven als houvast bij het afleiden van interventiewaarden.

Het opstellen en onderhouden van interventiewaarden is een doorlopend proces. Jaarlijks worden nieuwe documenten opgesteld en oude documenten herzien. Groeiende expertise en nieuwe wetenschappelijke inzichten en gegevens zorgen ervoor dat het een dynamisch proces is dat meebeweegt met voortschrijdend inzicht. De afgeleide interventiewaarden en gerelateerde informatie worden beschreven in een stofdocument (zie hoofdstuk 4). De voorbereiding en samenstelling van de stofdocumenten en de voorstellen voor interventiewaarden worden verzorgd door het RIVM. Toetsing van de voorgestelde interventiewaarden en de stofdocumenten wordt uitgevoerd door de Toetsgroep Interventiewaarden zoals beschreven in paragraaf 3.3.

3.1 Afleiding van interventiewaarden

De afleiding van de interventiewaarden vindt plaats op basis van toxicologische eindpunten en volgt in grote lijnen de systematiek voor de afleiding van AEGL-waarden. Daar waar de afleiding van de interventiewaarden afwijkt van de AEGL-systematiek, wordt dit in deze handreiking beschreven en gemotiveerd. De AEGL-systematiek wordt hier niet uitvoerig beschreven. Hiervoor wordt verwezen naar de 'Standing Operating Procedures' (SOP) voor het afleiden van de AEGL-waarden (NRC, 2001). Opgemerkt wordt dat na publicatie van de SOP de methodiek op een aantal punten enige aanpassing heeft ondergaan door praktijkervaring ('learning by doing') en 'reality checks'. De afleiding van de interventiewaarden is gebaseerd op de methodiek zoals die in de meest recente jaren in de praktijk werd toegepast. Voor het

vaststellen van de interventiewaarden kan in principe de volgende procedure aangehouden worden:

3.1.1

Bronnen

Voor het afleiden van interventiewaarden is primair informatie nodig over mogelijke gezondheidseffecten bij eenmalige inhalatoire blootstelling bij verschillende luchtconcentraties in de range van tien minuten tot acht uur.

Belangrijke secundaire bronnen van informatie zijn de AEGL- en ERPG-stofdocumenten, de oude interventiewaardenstofdocumenten en een aanvullend literatuuronderzoek, inclusief het REACH-registratiedossier. Wat betreft de AEGL-stofdocumenten (TSD; Technical Support Document) worden vooral de Interim en Final TSDs gebruikt, omdat de informatie en AEGL-waarden in deze documenten al enkele malen zijn besproken en geëvalueerd door de NAC/AEGL en NAS AEGL subcomités. 'Proposed' stofdocumenten zijn alleen besproken in de NAC/AEGL, maar hebben nog geen ronde van extern commentaar ondergaan; de informatie in deze documenten wordt extra kritisch beoordeeld, maar wél gebruikt.

Het aanvullend literatuuronderzoek heeft over het algemeen vijf tot tien jaar overlap met de publicatiedatum van het AEGL- of ERPG-stofdocument.

Voor stoffen zonder AEGL- en/of ERPG-stofdocument wordt een literatuuronderzoek uitgevoerd zonder tijdslimiet. Het aanvullende literatuuronderzoek wordt uitgevoerd in de databases Embase, Scopus, Toxcenter, RTECS en HSDB.

3.1.2

Toxicologisch uitgangspunt

Op basis van alle beschikbare informatie wordt het geschiktste uitgangspunt (PoD) gekozen om de interventiewaarden af te leiden. In tegenstelling tot de interventiewaarden edities tot en met 2007 wordt de afleiding van nieuwe interventiewaarden alleen gebaseerd op toxicologische eindpunten, en niet meer op basis van geurhinder of de explosiegrens (Lower Explosive Limit, LEL). Voor 'geur' wordt een aparte waarde afgeleid, de Level of distinct Odour Awareness (LOA, zie Bijlage I) en ook de LEL wordt apart in het stofdocument vermeld. Indien afgeleide interventiewaarden boven 10%, 50% of 100% LEL uit komen, wordt dat in een voetnoot gemeld (zie ook paragraaf 4.1.2).

Hoewel de herziene methodiek voor afleiding van de interventiewaarden gebaseerd is op de AEGL-methodiek, houdt dat niet in dat voor de interventiewaarden per definitie dezelfde uitgangspunten worden gekozen als voor de AEGL-waarden. Stofdocument Deel B documenteert en motiveert welke uitgangspunten voor de afleiding van interventiewaarden zijn gehanteerd en of (en zo ja hoe) deze afwijken van de uitgangspunten voor AEGL-waarden of ERPG-waarden.

Enkele algemene aanknopingspunten voor het bepalen van een toxicologisch uitgangspunt voor het afleiden van de interventiewaarden worden beschreven in paragraaf 3.2.

3.1.3

Extrapolatie- en onzekerheidsfactoren

De interventiewaarden beogen een zo goed mogelijke schatting te zijn van concentraties in de lucht waarboven de kans onaanvaardbaar groot wordt dat een effect van de gedefinieerde ernst optreedt. De interventiewaarden zijn dus niet bedoeld om effecten met bijna absolute

zekerheid uit te sluiten. Ze zijn veeleer bedoeld om te voorspellen bij welke concentraties specifieke effecten beginnen op te treden. Deze effecten zijn gerelateerd aan één van de drie op basis van ernst gedefinieerde niveaus van gezondheidseffecten. Alle interventiewaarden zijn dus in de eerste plaats voorspellende ('predictive') *effect*-waarden.

Extrapolatiefactoren worden dan ook anders toegepast dan bij de afleiding van vooral beschermende ('protective') grenswaarden, waarbij een conservatievere aanpak wordt gevolgd en die primair bedoeld zijn om een veilig blootstellingsniveau aan te geven.

Voor de beschermende grenswaarden voor de algemene bevolking wordt veelal een factor 10 gebruikt voor de extrapolatie van een PoD uit dierexperimentele gegevens naar de mens (interspecies extrapolatie). Ook voor de verschillen in gevoeligheid tussen mensen (intraspecies factor) wordt veelal een standaard factor 10 gebruikt. Dit is ook conform de SOP van de AEGL (NRC, 2001). De AEGL heeft dit standaardprincipe op basis van praktijkervaring nadien meer flexibel toegepast. De praktijk heeft namelijk geleerd dat het toepassen van deze twee standaardextrapolatiefactoren van 10 leidt tot interventiewaarden die te laag zijn voor het doel waarvoor ze worden afgeleid en/of niet in overeenstemming zijn met humane gegevens. Op basis van dergelijke te lage waarden kunnen onnodig risico-mitigerende acties in gang worden gezet, zoals alarmering om te schuilen en ontruiming of evacuatie; dat moet worden vermeden. Daarom is er bij het afleiden van interventiewaarden voor gekozen om zowel voor de interspecies als voor de intraspecies extrapolatie een standaardfactor 3 toe te passen. Indien beide factoren in combinatie worden toegepast, wordt een totale extrapolatiefactor 10 gebruikt. Indien stofspecifieke informatie beschikbaar is over interspecies-verschillen of over verschillen in gevoeligheid tussen individuen bij de mens (inclusief informatie uit Physiologically Based Kinetic (PBK) modellen), wordt deze informatie gebruikt voor de keuze van beter onderbouwde, stof-specifieke extrapolatiefactoren. Deze aanpak sluit goed aan bij de werkwijze zoals gebruikelijk in de latere fase van het AEGL-programma.

Behalve extrapolatiefactoren voor inter- en intraspecies-verschillen, kunnen extra factoren toegepast worden om te corrigeren voor onzekerheid veroorzaakt door andere aspecten. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij beperkte informatie over de toxiciteit van een stof, of wanneer de afgeleide waarden niet in overeenstemming zijn met de gehele database. Een extra onzekerheidsfactor ('modifying' factor, MF) kan dan worden toegepast; de grootte van deze factor wordt bepaald op basis van 'expert judgement' en kan variëren van 2-10.

De beoordeling van de totale database van een stof kan ook leiden tot verlaging van de standaardextrapolatiefactoren. Dit kan bijvoorbeeld worden toegepast als de afgeleide interventiewaarden, gebaseerd op dierexperimentele gegevens, niet aansluiten bij de beschikbare humane data (zie ook paragraaf 3.2).

3.1.4 Tijdschalen

Met 'tijdschalen' wordt de omrekening van een interventiewaarde naar een andere blootstellingduur bedoeld dan die waarvoor experimentele

gegevens (PoD) beschikbaar zijn. Daarbij wordt in principe de werkwijze beschreven in de AEGL SOP (NRC, 2001) gevolgd, met uitzondering van het volgende:

- Er worden ook interventiewaarden voor een blootstellingsduur van twee uur afgeleid.
- Ook indien een uitgangspunt voor de interventiewaarden is gebaseerd op een blootstellingsduur van vier uur of langer, worden tijdschalen toegepast naar de waarden voor tien minuten, tenzij de beschikbare gegevens anders aangeven.

Het tijdschalen vindt plaats volgens de formule $C^n \times t = k$. Hierin is C de concentratie, t de blootstellingsduur, k een constante van effectbeschrijving en n een stofspecifieke waarde. Anders geschreven: $C_1^n \times t_1 = C_2^n \times t_2$ in respectievelijk situatie 1 en 2. De dosismaat $C^n \times t$ wordt ook wel aangeduid als 'toxic load'. Waar mogelijk, wordt de waarde voor n bepaald uit experimentele gegevens voor de betreffende stof. Alle beschikbare gegevens worden geëvalueerd om informatie te krijgen over de concentratie-tijd-effectrelatie van de relevante toxicologische eindpunten. Voor de omrekening naar (een) andere blootstellingsdu(u)r(en) wordt een standaardexcelsheet gebruikt.

Meestal wordt de waarde van n afgeleid op basis van dierexperimentele gegevens over letaliteit bij acute inhalatieblootstelling. Om de waarde van n betrouwbaar te kunnen schatten is vanuit statistisch oogpunt informatie nodig van minimaal drie verschillende blootstelduren. Hierbij wordt afgeweken van de AEGL-methodiek waarbij in sommige gevallen op basis van twee blootstelduren een waarde van n is afgeleid. De waarde voor n wordt bij voorkeur bepaald door probit-analyse met het programma 'Doseresp' (Ten Berge, 2015). Daarvoor zijn de ruwe concentratie-tijd-letaliteitgegevens nodig. Een andere wijze om de waarde van n te bepalen is op basis van LC_{50} waarden afkomstig van één of (soms) verschillende studies. Hiervoor is een aparte excelsheet beschikbaar.

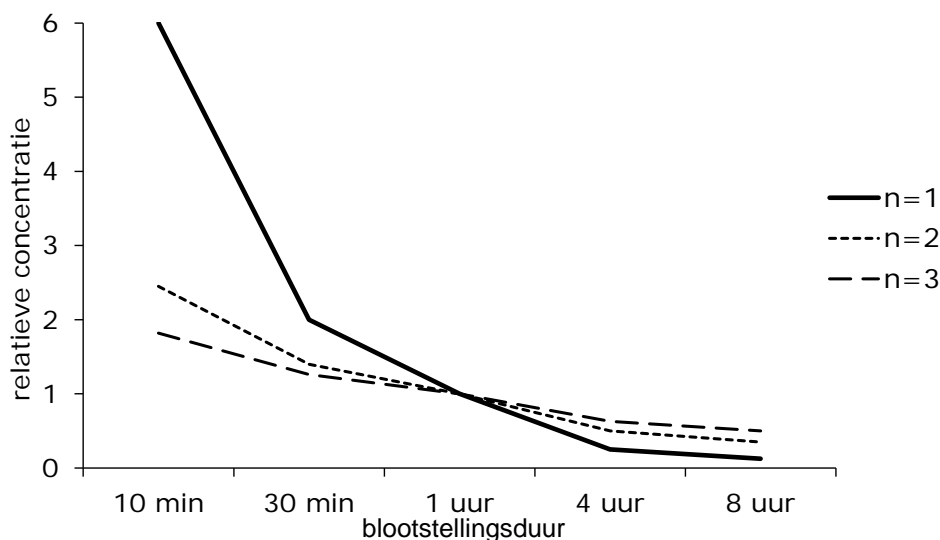
Indien de beschikbare gegevens onvoldoende aanknopingspunten bieden om een stof-specifieke waarde voor n te bepalen, wordt de volgende standaardwerkwijze gehanteerd:

- bij extrapolatie van het PoD naar een kortere blootstellingduur wordt standaard een n-waarde = 3 gebruikt;
- bij extrapolatie van het PoD naar een langere blootstellingduur wordt standaard een n-waarde = 1 gebruikt.

Deze standaardwaarden zijn gebaseerd op een analyse van twintig stoffen waarbij de waarden voor n varieerden van 0,8 tot 3,5 (Ten Berge et al., 1986). Deze standaardwerkwijze is analoog aan de AEGL-methodiek en resulteert in een relatief conservatieve schatting van de interventiewaarden ten opzichte van de vaak voorgestelde procedure om de 'gemiddelde' n-waarde van 2 als standaard te gebruiken (Zie Figuur 2).

Als de AGW en VRW worden gebaseerd op eenzelfde of vergelijkbaar toxicologisch werkingsmechanisme als het PoD waarop de LBW is gebaseerd, wordt de op basis van letaliteit afgeleide stof-specifieke n-waarde ook toegepast voor tijdschalen van de VRW en AGW. Als de PoD voor de AGW en/of de VRW berust op een ander werkingsmechanisme

dan de LBW, vindt tijdschalen in principe plaats met de standaardwaarden voor n van 1 en 3, voor extrapolatie naar respectievelijk langere en kortere blootstellingstijden.



Figuur 2. Extrapolatie vanuit een 1-uurs blootstelling naar kortere en langere blootstellingsduur volgens Haber's Law ($C^n \times t = k$) met verschillende waarden voor n .

De ernst van sommige toxische effecten is meer afhankelijk van de blootstellingsconcentratie dan van de ingeademde 'toxic load' ($C^n \times t$). Bij deze typen van effecten speelt de blootstellingsduur een minder belangrijke rol. Voorbeelden hiervan zijn (lichte) irritatie van de bovenste luchtwegen en CZS-depressie (narcotische effecten). Voor dit type effecten wordt voor meerdere blootstelduren eenzelfde waarde afgeleid (het zogenoemde 'flatlinen') vanaf het tijdstip waarop de kritische concentratie wordt bereikt.

Voor oog- en luchtwegirritatie is de kritische concentratie in het algemeen binnen tien minuten bereikt en wordt voor alle tijden een identieke interventiewaarde aangehouden. In geval van irritatie van de luchtwegen waarbij histopathologische schade is waargenomen in dierstudies, wordt echter wél tijdschalen toegepast, omdat hierbij de blootstellingsduur wel een rol speelt (zie ook paragraaf 3.2).

Voor CZS-depressie is de concentratie in de hersenen van een toxisch agens de dosismaat, waarvoor de plasmaconcentratie als indicator kan worden gebruikt. Zodra een plasma 'steady-state' concentratie bereikt is, zal de concentratie van een stof in de hersenen grotendeels in evenwicht zijn met die in plasma. Bij voortdurende blootstelling zal de concentratie in de hersenen niet verder toenemen, en daardoor zal ook de ernst van de CZS-depressie niet verder toenemen. Daarom wordt voor interventiewaarden met CZS-depressie als kritisch effect tijdschalen toegepast voor korte tijdsduren tot de tijdsduur waarop een plasma 'steady-state' concentratie is bereikt; bij langere tijdsduren wordt 'flatlinen' toegepast.

3.1.5 Eenheid

De interventiewaarden worden vastgesteld in mg/m^3 . De reden hiervoor is dat voor bijvoorbeeld aerosolen luchtconcentraties alleen in mg/m^3 kunnen worden uitgedrukt en het afwisselend gebruik van twee verschillende eenheden in één tabel sneller aanleiding kan geven tot vergissingen. Daarnaast is de concentratie in mg/m^3 altijd direct gerelateerd aan de feitelijke hoeveelheid toxisch agens in de lucht; bij de omrekening van de concentratie van mg/m^3 in ppm speelt ook de temperatuur en luchtdruk een rol.

3.1.6 Afronding

De verschillende getallen in het stofdocument worden op verschillende manieren afgerond. In principe vindt afronding plaats aan het eind van alle berekeningen.

type getal	wijze van afronding
Conversiefactoren	3 significante cijfers
Interventiewaarden	2 significante cijfers
CRP (Carcinogenic Risk Potential)	2 significante cijfers
LOA (Level of distinct Odour Awareness)	2 significante cijfers
LEL (Lower Explosive Limit)	2 significante cijfers

3.2 Algemene aanknopingspunten voor het bepalen van het toxicologische uitgangspunt voor de interventiewaarden

Algemene uitgangspunten

- Als de VRW, AGW en LBW een getalswaarde hebben, gelden de regels dat de VRW lager is dan de AGW en de AGW lager dan de LBW. Als er geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om een getalswaarde af te leiden, wordt dit aangegeven met 'NA' ('niet-aanbevolen'; stofdocument deel A) of 'NR' ('not-recommended'; stofdocument deel B).
- Als er voor een stof een AEGL- of een ERPG-stofdocument beschikbaar is, wordt de toxicologische informatie voor het afleiden van de interventiewaarden in principe overgenomen (zie paragraaf 3.1). Daarbij is de AEGL-1/ERPG-1 richtinggevend voor de VRW, de AEGL-2/ERPG-2 voor de AGW en de AEGL-3/ERPG-3 voor de LBW. Bij beschikbaarheid van zowel een AEGL- als een ERPG-document wordt de voorkeur gegeven aan het AEGL-document, omdat deze documenten in het algemeen meer informatie en een uitgebreidere beschrijving van de informatie bevatten. Wel wordt nagegaan of het ERPG-document informatie bevat die niet in het AEGL-document is opgenomen. Dit is zeker van belang indien het ERPG-document van recentere datum is dan het AEGL-document.
- Gegevens over toxiciteit bij mensen (mits valide afgeleid) hebben prioriteit boven gegevens over toxiciteit uit dierexperimenten. Gegevens over eenmalige inhalatoire blootstelling gedurende maximaal acht uur hebben prioriteit boven gegevens over langdurige of herhaalde blootstelling.
- De interventiewaarden worden gebaseerd op toxicologische eindpunten. Wanneer een interventiewaarde 10%, 50% of 100% van de LEL overschrijdt, wordt dit als voetnoot direct onder de

tabel in Deel A en Deel B vermeld (respectievelijk *, **, ***, zie paragraaf 4.1.2). Voor deze aanvulling is gekozen vanwege de in de incidentbestrijding gehanteerde operationele regel dat bij een concentratie boven 10% LEL een gebied niet meer vrij toegankelijk is.

- Als de stof snel hydrolyseert of uiteenvalt, kan het de voorkeur hebben om de interventiewaarden af te leiden op basis van de hydrolyseproducten of de stoffen waarin het uiteengevallen is. Dit is vooral van toepassing wanneer voor het hydrolyseproduct veel meer toxicologische informatie beschikbaar is dan voor de uitgangsstof. De omrekening naar de oorspronkelijke stof moet gedaan worden op molaire basis (op basis van ppm). Een voorbeeld zijn de chloorsilanen, die snel hydrolyseren, waarbij zoutzuur (HCl) wordt gevormd als meest toxische component. Dit geldt ook voor de metaalfosfides, waarbij door hydrolyse fosfine ontstaat. Bij hydrolyse is er zo mogelijk rekening mee gehouden dat de effecten ernstiger kunnen zijn dan op grond van de concentratie van het hydrolyseproduct verwacht zou worden (bijv. doordat hydrolyse diep in de ademhalingsorganen plaatsvindt).
- Indien er voor een stof onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, kan volgens professionele inschatting in sommige gevallen gebruik gemaakt worden van gegevens van analoge stoffen (structuuranalogie). Soms kan een relatieve toxiciteitsfactor afgeleid worden op basis van acute (letaliteits)studies, waarin beide stoffen getest zijn. Afhankelijk van het effectniveau, bijvoorbeeld letaliteit, waarbij deze toxiciteitsfactor is bepaald moet worden vastgesteld of deze toegepast kan worden voor niet-letale effecten bij de VRW en AGW. Voorbeeld: *cis*-1,2-dichloorethyleen en *trans*-1,2-dichloorethyleen.
- In de laatste fase van het proces voor het afleiden van interventiewaarden wordt nog gecontroleerd of de VRW, AGW en LBW in onderlinge samenhang de beschikbare informatie over het toxiciteitsprofiel van een stof goed weergeven. Als de interventiewaarden vooral zijn gebaseerd op dierexperimentele gegevens is een vergelijking met beschikbare humane gegevens of bestaande grenswaarden (zoals een beroepsmatige grenswaarde) wenselijk om te beoordelen of de interventiewaarden niet te laag zijn ingeschat.

Uitgangspunten voor de VRW

- De VRW is bij voorkeur gebaseerd op humane gegevens. De VRW wordt meestal gebaseerd op een drempelwaarde voor lichte effecten waardoor mensen de aanwezigheid van een stof in de lucht als hinderlijk ervaren of lichte, snel reversibele gezondheidseffecten ondervinden zoals lichte oog- of luchtwegirritatie. Zo kan de VRW vastgesteld worden op basis van andere eindpunten, zoals lichte hoofdpijn en sufheid, of misselijkheid.
- Sensorische luchtwegirritatie in het proefdier kan ook als basis voor de VRW gebruikt worden. Hiervoor kan de RD₁₀ ('10% decrease in respiratory frequency') of een vergelijkbare drempelwaarde gebruikt worden als PoD (Bos, 2007).

- Geurhinder is geen basis voor de VRW, hiervoor wordt een aparte LOA-waarde afgeleid (zie Bijlage I).
- Wanneer experimentele en/of observationele informatie aangeeft dat effecten behorend bij de definitie van de VRW (bijv. lichte irritatie en prikkeling) pas beginnen op te treden bij een concentratie boven het niveau van de AGW, krijgt de VRW de waarde 'NA' (niet aanbevolen; stofdocument Deel A) of 'NR' (not recommended; stofdocument Deel B). Dit houdt in dat is vastgesteld dat de betreffende stof geen waarschuwend toxicologische eigenschappen kent beneden de AGW.
- Als er geen gegevens beschikbaar zijn om een VRW af te leiden, wordt dit ook aangegeven met 'NA' (stofdocument Deel A) of 'NR' (stofdocument Deel B).⁴

Uitgangspunten voor de AGW

- Bij de uitgangspunten voor de AGW gaat het ofwel om effecten die zo ernstig zijn dat de zelfredzaamheid ernstig wordt belemmerd, ofwel om effecten die irreversibel van aard zijn.
- Veel gebruikte humane eindpunten voor de AGW zijn acute effecten zoals ernstige oog- en luchtwegirritatie, ernstige misselijkheid met braken en ernstige CZS-depressie.
- Typische dierexperimentele eindpunten voor de AGW zijn acute oog- en luchtwegirritatie (waarbij al dan niet histopathologisch geverifieerde schade aan deze organen is opgemerkt), reproductietoxiciteit (zie hoofdstuk 6) en ernstige systemische effecten zoals hemolyse. Embryonale sterfte en resorpties (vroeg en late) worden gezien als relevante eindpunten voor de vaststelling van de AGW; misvormingen en skeletafwijkingen zijn relevant tenzij andere gegevens beschikbaar zijn (zie voor verdere informatie hoofdstuk 6).
- Een No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) voor hartritme stoornissen in een zogenoemde 'cardiac sensitization test' kan gebruikt worden als basis voor de AGW. Omdat deze test meestal wordt uitgevoerd met voor dit eindpunt erg gevoelige Beagle-honden (met een standaardblootstellingsduur van vijf tot tien minuten), wordt bij dit eindpunt standaard een interspecies extrapolatiefactor van 1 toegepast. Omdat dit type effect vooral afhankelijk is van de blootstellingsconcentratie, wordt 'flatlinen' toegepast voor alle tijdsduren van blootstelling.
- Als irritatie-effecten zo ernstig zijn dat histopathologische schade wordt vastgesteld, wordt tijdschalen toegepast, tenzij er aanwijzingen zijn om dit niet te doen (zie ook paragraaf 3.1.4). Bij humane studies zullen histopathologische gegevens meestal niet beschikbaar zijn. Daar zal bij vermoeden van histopathologische schade op basis van 'expert judgement' worden beoordeeld of tijdschalen wordt toegepast.
- Indien geen gegevens beschikbaar zijn om een AGW af te leiden, kan de AGW worden afgeleid door voor iedere blootstellingsduur de LBW te delen door een standaardfactor 3.

⁴ Als niet kan worden uitgesloten dat er wél effecten beneden de AGW kunnen optreden, wordt dit apart in stofdocument Deel A aangegeven (zie paragraaf 4.1.5).

Uitgangspunten voor de LBW

- De LBW wordt primair gebaseerd op gegevens over sterfte.
- Waar mogelijk worden LBW-waarden gebaseerd op acute letaliteit. Bij voorkeur worden met behulp van probit-analyse met de 'Doseresp'-software (Ten Berge, 2015) LC_{01} waarden afgeleid en als startpunt gebruikt. In geval van een acute letaliteitsstudie met meerdere blootstellingsduren en concentraties kan tevens een waarde voor n worden afgeleid. Als de ruwe data niet beschikbaar zijn om zelf een probit-analyse uit te voeren, kunnen de door AEGE gepresenteerde $BMCL_{05}$ - of BMC_{01} -waarden ook gebruikt worden als alternatieve PoD voor de LBW. Indien meerdere relevante acute toxiciteitstudies beschikbaar zijn, wordt bij voorkeur de studie met de meest robuuste of geschiktste dataset geselecteerd voor analyse. In principe worden geen gegevens uit verschillende studies gecombineerd (geen pooling van data).
- Een drempelwaarde voor sterfte als gevolg van hartritme stoornissen in een 'cardiac sensitizationtest' kan gebruikt worden als basis voor de LBW. Omdat deze test meestal wordt uitgevoerd met voor dit eindpunt erg gevoelige Beagle-honden (met een standaardblootstellingsduur van vijf tot tien minuten), wordt bij dit eindpunt standaard een interspecies extrapolatiefactor van 1 toegepast. Omdat dit type effect vooral afhankelijk is van de blootstellingsconcentratie, wordt 'flatlinen' toegepast voor alle tijdsduren van blootstelling.

3.3 Wetenschappelijke toetsing van de interventiewaarden

Vanaf de tweede editie in 2000 zijn de stofdocumenten en voorstellen voor de VRW, AGW en LBW beoordeeld door een toetsgroep Interventiewaarden. De samenstelling van de toetsgroep is door de jaren heen veranderd en bestaat uit tenminste zes personen werkzaam bij GGD-en, universiteiten, RIVM, adviesbureaus, Veiligheidsregio's, industrie en ministeries. De huidige samenstelling van de toetsgroep is terug te vinden op de RIVM-website.

De leden beoordelen voor alle stoffen met een nieuw stofdocument (en soms voorgestelde aanpassingen van waarden) de voorgestelde interventiewaarden op basis van de gegevens in de stofdocumenten en persoonlijke kennis en expertise. Het opstellen van een eerste concept waarbij, alle beschikbare toxicologische informatie wordt gewogen, is de verantwoordelijkheid van het RIVM. De toetsgroep beoordeelt met name de keuze van het toxicologisch uitgangspunt, de onzekerheidsfactoren en de wijze van tijdschalen. Daarnaast worden de stofdocumenten algemeen gecontroleerd op eventuele fouten, onduidelijkheden of verwachte maar ontbrekende informatie. Het schriftelijke commentaar op de voorgestelde waarden, waaronder eventuele suggesties voor alternatieve waarden, worden voor de bespreking van de stofdocumenten gebundeld en verwerkt. De discussiepunten voor elke stof worden besproken tijdens een plenaire bijeenkomst. Via discussie worden de waarden en de stofdocumenten liefst met consensus, zo nodig met meerderheid van stemmen door de toetsgroep definitief gemaakt.

4 Het stofdocument

Voor alle stoffen waarvoor interventiewaarden volgens de herziene methodiek (sinds 2008) worden afgeleid, is een stofdocument nieuwe stijl samengesteld. De stofdocumenten bevatten algemene informatie over de betreffende stof en alle, voor de afleiding van de interventiewaarden, relevant geachte toxicologische gegevens. Het doel van deze documenten is om de eindgebruiker snel relevante informatie te verschaffen om in de eerste fase van een incident adequaat te kunnen handelen. Daarnaast wordt inzicht gegeven in de toxicologische gegevens die de basis vormen van de interventiewaarden en een verantwoording voor de wijze waarop de interventiewaarden van de beschikbare gegevens zijn afgeleid. De stofdocumenten hebben onderstaande vaste indeling. In Bijlage II is een template van Deel A en B van het stofdocument opgenomen. In de paragrafen 4.1 en 4.2 worden de verschillende onderdelen van Deel A en B nader toegelicht.

Deel A is het operationele deel van het stofdocument en is vooral bedoeld ter ondersteuning van de GAGS en AGS voor gebruik tijdens de repressieve fase van een incident. Het bevat de waarden voor de VRW, AGW en LBW voor alle afgeleide blootstellingsduren, waarden voor explosiegrenzen en het hinderniveau van geur (de LOA). Daarnaast bevat Deel A basisinformatie over de fysisch-chemische en (klinisch) toxicologische eigenschappen van de stof en een indicatie van de benodigde medische informatie bij blootstelling. Deel A wordt opgesteld in het Nederlands en omvat maximaal één pagina.

Deel B geeft beknopt de informatie en de verantwoording voor de afleiding van de interventiewaarden. Het geeft het toxicologische startpunt voor de afleiding van elk van de interventiewaarden en eventueel aanvullende (toxicologische) informatie die de afleiding ondersteunt. Ook worden de toegepaste onzekerheidsfactoren benoemd en de wijze van tijdschalen. Tevens wordt informatie gegeven over het hinderniveau van geur (de LOA) en mogelijk kankerrisico (de CRP, zie hoofdstuk 5). Tot slot bevat Deel B een overzicht van andere bestaande interventiewaarden (AEGl, ERPG) en de IDLH-waarden die voor acute blootstellingen bij incidenten zijn afgeleid. Deel B wordt opgesteld in het Engels en omvat maximaal twee pagina's.

Deel C bevat een meer uitgebreide vorm van de basisinformatie voor het afleiden van de interventiewaarden. Dit deel bevat ook enige achtergrondinformatie over interspeciesverschillen en kinetiek, wanneer dat relevant is. Deel C is bedoeld als intern naslagwerk voor de toetsgroep en niet als operationeel deel, en is alleen beschikbaar voor de Toetsgroep Interventiewaarden. Deel C wordt in deze handreiking niet verder toegelicht.

4.1 Opbouw van Deel A van het stofdocument

Stofdocument Deel A bestaat uit de volgende onderdelen:

- aanhef
- interventiewaarden, inclusief explosiegrens, geur en LOA
- fysisch-chemische eigenschappen
- overige informatie

- toxicologische eigenschappen
- beknopte medische informatie

De informatie in de aanhef van het stofdocument, 'explosiegrenzen' en 'fysisch-chemische eigenschappen' worden ingevuld aan de hand van de volgende bronnen: de meest recente chemiekaart, gevolgd door de AEGL TSD en de internationale chemiekaart (International Chemical Safety Cards (ICSC)). Deze bronnen worden verder niet in het stofdocument vermeld. 'Interventiewaarden', 'Geur', 'LOA' en 'Toxicologische eigenschappen' worden ingevuld aan de hand van de informatie zoals gegeven in Deel B van het stofdocument. Voor de invulling van het blokje 'Toxicologische eigenschappen' kunnen ook de chemiekaarten gebruikt worden.

4.1.1 *Aanhef*

In de aanhef van het stofdocument zijn de stofnaam, eventuele synoniemen, de Engelse stofnaam, het CAS-nummer, het VN-nummer, het GEVI-nummer, de molecuulformule, de structuurformule en de A/B-status van de stof aangegeven.

4.1.2 *Interventiewaarden*

Dit onderdeel vermeldt de interventiewaarden. Het is opgedeeld in de volgende blokken:

- de waarden voor de voorlichtingsrichtwaarde (VRW), de alarmeringsgrenswaarde (AGW) en de levensbedreigende waarde (LBW) in mg/m^3 , voor blootstelling gedurende tien minuten, dertig minuten, één uur, twee uur, vier uur en acht uur;
- de datum van vaststelling van het stofdocument. Dit is de datum waarop de voorgestelde interventiewaarden zijn goedgekeurd door de Toetsgroep Interventiewaarden (zie paragraaf 3.3);
- de conversiefactoren voor omrekening van mg/m^3 naar ppm en van ppm naar mg/m^3 . Deze zijn gebaseerd op de formule: $1 \text{ ppm} = 273 \times M / (22,4 \times T) \text{ mg}/\text{m}^3$, met M = molecuulmassa (g/mol) en T = temperatuur in Kelvin (K). De conversiefactor geldt voor een temperatuur van 20°C (293 K) en een atmosferische druk van 1013 mbar. Invullen van $T=293 \text{ K}$ geeft: $1 \text{ ppm} = M / 24,04 \text{ mg}/\text{m}^3$. De omrekenfactoren zijn vaak anders dan die de AEGL- en ERPG-commissies gebruiken, deze commissies gebruiken conversiefactoren die gelden bij 25°C .
- De Lower Explosive Limit (LEL) als vol% en omgerekend naar mg/m^3 . Indien een interventiewaarde hoger dan 10%, 50% of 100% van de LEL-waarde is, wordt dit aangegeven door middel van een voetnoot (respectievelijk *, **, ***) in het blokje 'explosiegrenzen'.
- Informatie over de geurwaarneming. Een beschrijving van de geur en de Level of Distinct Odour Awareness (LOA) zijn aangegeven. De LOA is een schatting van de concentratie in lucht waarboven meer dan de helft van de blootgestelde bevolking een duidelijke geur waarneemt. De afleiding wordt beschreven in Deel B. De methodologie voor het bepalen van deze waarde is beschreven in Bijlage I.

4.1.3 *Fysisch-chemische eigenschappen*

Dit onderdeel bevat een beschrijving van het uiterlijk en brandgevaar van de stof en een aantal relevante fysisch-chemische eigenschappen. Deze worden bij voorkeur overgenomen van de Nederlandse Chemiekaarten.

Voor de wateroplosbaarheid wordt de volgende indeling gebruikt (cf. methodiek Chemiekaarten):

Omschrijving	oplosbaarheid (g/L)
volledig oplosbaar	> 2000
zeer goed oplosbaar	1000 – 2000
goed oplosbaar	100 – 1000
matig oplosbaar	10 – 100
slecht oplosbaar	1 – 10
zeer slecht oplosbaar	0,001 – 1
niet oplosbaar	< 0,001

4.1.4 *Overige informatie*

In dit deel worden overige voor de stof relevante informatie en grenswaarden vermeld, zoals de Nederlandse publieke grenswaarde voor de werkplek, de Duitse MAK-waarde (DFG 2018) en de TLV-waarde (ACGIH, 2018). De publieke grenswaarde is de Nederlandse wettelijke grenswaarde zoals in de Arbeidsomstandighedenregeling⁵ opgenomen is. De MAK-waarde is de Maximale Arbeitsplatz Konzentration, zoals afgeleid door de Deutsche Forschungsgemeinschaft. TLV staat voor Threshold Limit Value en is afgeleid door de ACGIH. Deze waarden geven de maximale concentraties aan die op de werkplek in de lucht mogen voorkomen. Wanneer deze waarden een huidnotatie hebben, wordt dit aangegeven met een H onder de betreffende waarde. In principe wordt alleen de acht uurs-waarde genoteerd, maar de STEL of Ceiling(plafond)waarde worden opgenomen als deze informatief zijn.

4.1.5 *Toxicologische eigenschappen*

Dit onderdeel beschrijft de kennis over de wijze waarop de stof bij kortdurende blootstelling inwerkt op het menselijk lichaam. Het bevat de onderstaande informatie met betrekking tot toxiciteit onderverdeeld in vier aspecten:

1. *effecten bij inhalatoire blootstelling*: een korte beschrijving van de te verwachten klachten/effecten bij eenmalige inhalatoire blootstelling aan oplopende concentraties in lucht, onderverdeeld op basis van de vastgestelde interventiewaarden. Hierbij worden zoveel mogelijk gestandaardiseerde termen gebruikt (zie Bijlage III).

Wanneer geen VRW-waarde is afgeleid, is nagegaan of effecten verwacht worden onder de AGW-waarde. Als er naar verwachting wél effecten onder de AGW optreden of als dit niet kan worden uitgesloten, wordt een extra waarschuwing opgenomen in dit blok:

- *LET OP: De afwezigheid van een VRW betekent niet dat blootstelling onder de AGW zonder effecten is.*

⁵ <http://wetten.overheid.nl/BWBR0008587>

Daar waar nodig (bijv. bij afwezigheid van een VRW of LBW) kunnen de kopjes in deze sectie worden samengevoegd.

2. *toxiciteit bij eenmalige, inhalatoire blootstelling*: een korte beschrijving van de mechanismen van toxiciteit en het doelorgaan bij kortdurende inhalatoire blootstelling. Indien van toepassing worden ook gevoelige bevolkingsgroepen aangegeven.
Bij specifieke effecten onder het kopje inhalatoire blootstelling (zie boven) kunnen de volgende standaardzinnen gehanteerd worden:
 - longoedeem/pneumonie:
Blootstelling aan de stof kan longoedeem en chemische pneumonitis veroorzaken. De verschijnselen hiervan kunnen vertraagd optreden en versterkt worden door lichamelijke inspanning.
 - sensibilisatie, afhankelijk van de stof-specifieke data:
 - *De stof is sensibiliserend. Na sensibilisatie kan de stof luchtwegallergie veroorzaken na inhalatie of huidallergie bij dermaal contact.*
 - *De stof is sensibiliserend voor de huid en mogelijk ook voor de luchtwegen.*
 - *De stof wordt beschouwd als een sensibiliserende stof.*
 - effecten op de ongeboren vrucht:
De stof kan embryotoxiciteit veroorzaken.
 - hartritmestoornissen
De stof veroorzaakt een verhoogde gevoeligheid van het hart voor catecholaminen, zoals adrenaline.
3. *effecten bij blootstelling aan vloeistof*: een korte beschrijving van de effecten bij blootstelling aan vloeistof, onderverdeeld in huidcontact en oogcontact (primaire bron: chemiekaarten). In geval van een vaste stof wordt het kopje aangepast tot 'effecten bij blootstelling aan vaste stof'.
4. *carcinogeniteit*: de IARC-classificatie voor carcinogeniteit en de CRP (Carcinogene Risico Potentie bij kortdurende blootstelling). Zie voor details hoofdstuk 5 en Bijlage IV. Deze waarde wordt afgeleid in stofdocument Deel B.
Opties voor de IARC classificatie zijn: 1 / 2A / 2B / 3 / 4 / niet geëvalueerd.

4.1.6 *Beknopte medische informatie*

Dit onderdeel bevat medische basisinformatie die van belang is bij blootstelling aan de stof en is onderverdeeld in informatieblokken over decontaminatie, behandeling en de benodigde materialen. Daarnaast wordt verwezen naar het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) voor overige informatie over medisch handelen bij blootstelling. Deze informatie wordt opgesteld door een externe deskundige.

4.2 Opbouw van Deel B van het stofdocument

4.2.1 *Basis for the Dutch Intervention Values*⁶

Hier wordt vermeld op welke informatie de VRW-, AGW- en LBW-waarden zijn gebaseerd: een AEGL- of ERPG-document of andere toxicologische informatie. Tevens wordt hier aangegeven welke strategie gebruikt is voor het vaststellen van de interventiewaarden. Per waarde kan hiervoor in de meeste gevallen een van de volgende standaardzinnen gebruikt worden:

Indien een AEGL-document als basis is gebruikt:

- *AEGL value is adopted, 2h value added*
- *AEGL values are adopted (except 10 min value for which time scaling was applied), 2 h value added*
- *Same point of departure as for AEGL values but using different extrapolation factors, 2h value added*
- *Different point of departure than AEGL, different values are derived, other time-points added* (wél gebruik gemaakt van AEGL-document, maar keuze voor andere PoD)
- *Based on more recent toxicological information than described in the AEGL TSD*
- *Same rationale as for AEGL (one-third of LBW), 2h value added* (hier is een andere PoD voor de AEGL-3/LBW genomen, maar wel dezelfde methodiek gehanteerd voor de AGW)
- *Not recommended, in accordance with the AEGL*
- *Not recommended, in contrast to AEGL*

Indien een ERPG-document als basis is gebruikt:

- *ERPG value is adopted, other time-points added*
- *Same point of departure as for ERPG but different values are derived, other time-points added*
- *Based on information as described in ERPG-document, different values are derived, other time-points added*
- *Based on additional information to that described in ERPG-document, different values are derived, other time points added*
- *Different rationale than ERPG, different values are derived, other time-points added*
- *Not recommended, in accordance with the ERPG*
- *Not recommended, in contrast to ERPG*

Wanneer een AEGL- of ERPG-document als uitgangspunt is gebruikt, wordt hier ook aangegeven uit welk jaar dit document stamt en wat de status was (Interim/Final) in geval van een AEGL-document.

Tot slot wordt de datum waarop het stofdocument is goedgekeurd door de Toetsgroep Interventiewaarden (zie paragraaf 3.3) aangegeven.

4.2.2 *The Dutch Intervention Values*

De waarden voor de VRW, AGW en LBW voor blootstelling gedurende tien minuten, dertig minuten, één uur, twee uur, vier uur en acht uur worden in de tabel gegeven in mg/m³. De interventiewaarden worden vermeld met twee significante cijfers. Afronding vindt pas plaats na

⁶ De kopjes in deze paragraaf zijn in het Engels, aangezien deze corresponderen met de betreffende kopjes van het Engelstalige stofdocument Deel B.

afleiden van de interventiewaarden (na toepassing van extrapolatie- en onzekerheidsfactoren en tijdschalen). In deze tabel wordt ook een algemene kwalitatieve beschrijving gegeven van het eindpunt waarop de interventiewaarde is gebaseerd.

Ook hier geldt dat als de interventiewaarde hoger is dan 10%, 50% of 100% van de LEL-waarde, dit wordt aangegeven door middel van een voetnoot (respectievelijk *, **, ***) direct onder de tabel met de interventiewaarden (zie ook paragraaf 4.1.2).

4.2.3 *Derivation of the Dutch Intervention Values*

Hier wordt een korte verantwoording gegeven voor de afleiding van de VRW, AGW en LBW. De sleutelstudies en uitgangswaarden die zijn gebruikt voor het vaststellen van de interventiewaarden en het gebruik van eventuele extrapolatie- en onzekerheidsfactoren zijn aangegeven. Daarnaast wordt beschreven of en op welke wijze tijdschalen is toegepast.

Waar mogelijk wordt de rationale uit het AEGL- of ERPG-document zoveel mogelijk gevolgd. In de beschrijving worden concentraties altijd aangegeven in mg/m^3 . Wanneer de waarden in het AEGL- of ERPG-document in ppm vermeld zijn, worden deze overgenomen en wordt tussen haakjes de waarde in mg/m^3 aangegeven. Hierbij wordt de in paragraaf 4.1.2 genoemde conversiefactor gebruikt. Deze kan afwijken van de conversiefactor die in het AEGL- of ERPG-document is gebruikt die afgeleid is bij een andere temperatuur. Als de PoD in de studie is uitgedrukt in mg/m^3 , dan worden alleen de waarden in deze eenheid gehanteerd.

Bij de eindbeschrijving van de rationale wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van standaardzinnen:

- *The default extrapolation factor of 10 (3×3) was considered sufficient to account for inter- and intraspecies differences.*
- *Time scaling was performed using $C^n \times t = k$, with the default values of $n = 1$ and $n = 3$ for extrapolation to longer and shorter exposure durations, respectively.*
- *Time scaling was not applied as <effect> is considered to be concentration-dependent rather than concentration × time-dependent.*

4.2.4 *Additional toxicological information*

In dit onderdeel worden de volgende aspecten beschreven:

- een korte beschrijving van het toxicologisch werkingsmechanisme van de stof;
- de relevante resultaten van het standaard uitgevoerde literatuuronderzoek. Dit betreft alleen de literatuur die gebruikt is als uitgangspunt of ondersteunend is voor de interventiewaarden en die niet in het AEGL- of ERPG-document beschreven is.
- Informatie over reproductietoxiciteit. Dit betreft alleen de reproductietoxische effecten waargenomen in proefdierstudies met inhalatoire blootstelling.

Indien de beschikbare reproductietoxische studies geen effecten laten zien of indien er geen gegevens inzake de reproductietoxiciteit beschikbaar zijn, kunnen de volgende standaardzinnen gebruikt worden:

- *<Substance> is not teratogenic and not toxic for reproduction upon inhalation.*
- *Data on developmental and reproductive toxicity upon inhalation were too limited to draw conclusions.*
- *No data were located on reproductive or developmental toxicity upon inhalation.*
- In dit onderdeel worden de relevante humane H(azard)-statements aangegeven uit de CLP-wetgeving (EU 1272/2008). Als er geen geharmoniseerde H-statements zijn, dan wordt dat aangegeven met de standaardzin 'No harmonised H-statements for human health'.

In het algemeen zullen de gegevens worden gepresenteerd in volgorde van relevantie: eerst worden humane gegevens vermeld, daarna die van dierexperimenten. Effecten van blootstellingen < acht uur worden eerst vermeld, dan eventueel effecten van langer durende blootstelling.

4.2.5 *Carcinogenicity and derivation of the CRP value*

In dit onderdeel wordt de IARC-classificatie vermeld en wordt aangegeven hoe de CRP is afgeleid uit de carcinogene potentie van de stof na levenslange blootstelling (UR⁷ in $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$). De bron van de UR wordt vermeld. Het risico op kanker wordt niet meegewogen bij het vaststellen van de interventiewaarden. Wanneer de CRP is afgeleid op basis van een studie met eenmalige blootstelling, wordt dit expliciet vermeld. Hoofdstuk 5 gaat verder in op de berekening van de CRP en de achtergrond en interpretatie van deze gegevens. De berekende CRP-waarde wordt afgerond op een heel getal.

Standaardzinnen voor de IARC-classificatie zijn:

- *1 (carcinogenic to human)*
- *2A (probably carcinogenic to humans)*
- *2B (possibly carcinogenic to humans)*
- *3 (not classifiable as to carcinogenicity to humans)*
- *4 (probably not carcinogenic to humans)*
- *not evaluated*

4.2.6 *Odour and derivation of the LOA value*

In dit onderdeel wordt de geur van de stof beschreven. Daarnaast wordt aangegeven welke geurdrempel (OT: odour threshold) is gebruikt voor het berekenen van de Level of Distinct Odour Awareness (LOA) en op welke bron en/of studies de OT is gebaseerd. De LOA is berekend voor intensiteitsniveau 3 (I=3). Nadere toelichting over het berekenen van de LOA is te vinden in Bijlage I. De standaardbronnen voor geurdrempels, het geurbereik (de hoogste en laagste gerapporteerde geurdrempels) en de geurkwaliteit (waar het naar ruikt/stinkt) zijn:

- a. Geurdrempels uitgevoerd conform standaard EN13725:2003 of vergelijkbaar en de publicatie van Nagata (2003).
- b. Als deze niet beschikbaar zijn, kunnen AIHA (1989), Devos et al. (1990), en/of Ruth (1986) worden gebruikt. De voorkeur gaat uit naar een geurdrempel uit een test waarbij ook n-butanol is

⁷ De WHO gaat voor de afleiding van Air Quality Guidelines voor genotoxisch carcinogenen uit van de 'unit risk' (UR) (WHO, 2000). De UR is de extra kans om aan kanker te sterven na levenslange blootstelling (24 uur/dag) aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ van de stof.

gemeten door hetzelfde geurpanel, omdat zo standaardisatie naar de NEN/ISO norm mogelijk is.

- c. Bij beschikbaarheid van meerdere OT-waarden uit secundaire bronnen wordt in principe de laagste waarde genomen, omdat bias in de bepaling van geurdrempels in het algemeen naar hogere waarden is.

4.2.7 *Other standards and guidelines*

Hier worden bestaande (internationale) interventiewaarden voor kortdurende blootstelling gegeven. Deze waarden zijn een bruikbaar toetsingskader voor de interventiewaarden. Hierbij moet wel het oorspronkelijke doel van de andere interventiewaarde in relatie tot het doel van de Nederlandse interventiewaarden in het oog worden gehouden. De volgende waarden worden vermeld, indien beschikbaar:

- AEGL-waarden (US EPA 2018). Zie paragraaf 2.3 voor een toelichting.
- ERPG-waarden (AIHA 2018a). Zie paragraaf 2.4 voor een toelichting.
- De IDLH-waarde (NIOSH 2018). Deze waarde is vastgesteld door de NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health (US)) en geeft de concentratie van een stof aan waarboven het vermogen te vluchten van werknemers zonder adembescherming nadelig wordt beïnvloed en maximale ademhalingsbescherming is vereist. De IDLH-waarde geldt voor een blootstellingsduur van dertig minuten.

Bij het aangeven van de AEGL- en/of ERPG-waarden worden de conversiefactoren van de ERPG en AEGL wel gehandhaafd. Hierdoor kunnen kleine verschillen ontstaan tussen de AEGL- en ERPG-waarden enerzijds en de Nederlandse interventiewaarden anderzijds, uitgedrukt in mg/m^3 . Dit wordt aangegeven met een voetnoot.

5 Carcinogene risicopotentie

Bij stoffen waarvan de carcinogeniteit is vastgesteld of wordt vermoed, is het meestal onduidelijk of en in welke mate een eenmalige korte blootstelling het risico op het krijgen van kanker verhoogt. De Gezondheidsraad achtte de kans gering dat een kortdurende blootstelling ook tot kanker zal leiden. Op grond daarvan oordeelt de Gezondheidsraad dat het beter is om carcinogeniteit niet mee te wegen bij het afleiden van een alarmeringsgrenswaarde. De uitzondering op deze regel zijn stoffen die tot tumorgroei kunnen leiden bij een waarde die aanmerkelijk lager ligt dan de waarde die is afgeleid op grond van andere schadelijke effecten (Gezondheidsraad, 2007).

In navolging van dit oordeel wordt het risico op kanker niet beschouwd als mogelijk PoD voor de vaststelling van de interventiewaarden. Dit is conform de werkwijze bij de vaststelling van AEGL-waarden; carcinogeniteit is wél een mogelijk PoD voor de ERPG-2-waarde. Desondanks staat de mogelijke carcinogeniteit van een ontsnapte stof vaak erg in de belangstelling van bestuurders, bevolking en pers. Om aan deze informatiebehoefte tegemoet te komen wordt de carcinogene risicopotentie (CRP) van mogelijk carcinogene stoffen berekend en opgenomen in de stofdocumenten. De CRP moet vooral geïnterpreteerd worden als een indicatie voor het risico op kanker in vergelijking met de interventiewaarden, ten behoeve van crisiscommunicatie. Dit hoofdstuk beschrijft de verantwoording en de werkwijze voor de afleiding van de CRP.

5.1 Identificatie van carcinogene stoffen

Carcinogene stoffen worden geselecteerd aan de hand van de lijst van carcinogene stoffen die is opgesteld door de International Agency for Research on Cancer (IARC), een door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ingesteld instituut. De IARC-lijst is van oudsher de bekendste lijst. De lijst heeft geen formele status, maar wordt door veel wet- en regelgevers gebruikt. Sinds de oprichting in 1971 zijn door IARC meer dan 900 agentia geëvalueerd. Langdurige (chronische) dierproeven, epidemiologisch onderzoek en mogelijk werkingsmechanisme worden beoordeeld naar bewijskracht voor carcinogeniteit. Onderzoeksgegevens worden als voldoende, beperkt of ontoereikend ingedeeld. De bewijskracht bepaalt in welke groep de IARC de stof indeelt:

- Group 1: The agent is carcinogenic to humans.
- Group 2A: The agent is probably carcinogenic to humans.
- Group 2B: The agent is possibly carcinogenic to humans.
- Group 3: The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.
- Group 4: The agent is probably not carcinogenic to humans

Voor stoffen met classificaties 1 of 2(A/B) (bewezen/waarschijnlijk/mogelijk carcinogeen) wordt de CRP bij kortdurende blootstelling berekend als er geschikte studies met inhalatieblootstelling beschikbaar zijn; de CRP wordt opgenomen in het stofdocument. De classificatie volgens de IARC lijst geeft geen

informatie over de carcinogene potentie van een stof: de carcinogene potentie van een klasse 1-stof is niet noodzakelijk groter dan de carcinogene potentie van een klasse 2A- of 2B-stof. Dat betekent dat bijvoorbeeld de CRP van een stof met classificatie 2B lager kan zijn dan de CRP van een stof met classificatie 1. De recentste IARC-lijst is op het internet te vinden op de volgende website:

<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

5.2 Kwantificering van kankerrisico's

5.2.1 *Werkingsmechanismen*

Op grond van het werkingsmechanisme wordt onderscheid gemaakt tussen genotoxische en niet-genotoxische carcinogenen. Stoffen die kanker veroorzaken via mutaties duidt men aan als genotoxisch. Hierbij is het essentieel dat de mutaties ontstaan als gevolg van een directe interactie van de stof (of een metaboliet) met het DNA. Dit houdt in dat iedere dosis die het DNA bereikt, hoe gering ook, kan leiden tot een verandering in het DNA die tot een mutatie leidt en vervolgens tot tumorvorming; het zogenoemde 'one-hit'-model. Hoewel dit in de praktijk moeilijk is aan te tonen, wordt in het algemeen aangenomen dat voor carcinogenen die op deze wijze, via directe interactie, aanleiding geven tot tumorvorming, geen drempelwaarde kan worden afgeleid waar beneden het risico op tumorvorming verwaarloosbaar klein is (Gezondheidsraad, 2010; ECHA/RAC-SCOEL, 2017). Voor deze stoffen wordt een 'stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme' verondersteld en wordt voor risicoberekening voor carcinogeniteit de lineaire extrapolatiemethode toegepast.

Stoffen kunnen ook indirect schade aan het DNA veroorzaken, via bijvoorbeeld interactie met eiwitten of via irritatie; bij dergelijke werkingsmechanismen wordt doorgaans een drempelwaarde verondersteld. Deze stoffen induceren tumoren via een niet-genotoxisch werkingsmechanisme. Echter, direct-werkende carcinogene stoffen kunnen ook een drempelwaarde hebben, bijvoorbeeld indien herstelmechanismen bij lage blootstelling toereikend zijn om DNA-schade te herstellen. Daarnaast kunnen stoffen ook via meerdere mechanismen (direct en indirect) aanleiding geven tot DNA-schade en daardoor tumorvorming. De Gezondheidsraad (2010) onderscheidt vier categorieën:

1. stoffen met een niet-genotoxisch werkingsmechanisme;
2. stoffen met een niet-stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme;
3. stoffen met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme;
4. genotoxische stoffen met een onbekend werkingsmechanisme.

Voor de eerste twee categorieën wordt aangenomen dat deze stoffen een drempelwaarde kennen. Voor de derde categorie wordt aangenomen dat geen veilige drempelwaarde kan worden afgeleid. Dezelfde aanname wordt gemaakt voor de laatste categorie en voor deze stoffen wordt een stochastisch werkingsmechanisme verondersteld (Gezondheidsraad, 2010, 2012).

Voor een stof uit de eerste twee categorieën kan een drempelwaarde worden afgeleid en deze drempelwaarde kan worden meegewogen bij

het afleiden van de AGW. Indien voor een genotoxische stof een stochastisch werkingsmechanisme wordt aangenomen (laatste twee categorieën), wordt een CRP afgeleid. Deze benadering is analoog aan die van de Gezondheidsraad voor beroepsmatige blootstelling, waarbij een grenswaarde wordt afgeleid voor een stof uit de eerste twee categorieën en 'cancer risk values' voor stoffen uit de twee laatste categorieën (Gezondheidsraad, 2012). In de hierna volgende paragrafen wordt verder ingegaan op de afleiding van een CRP.

5.2.2 *Berekening van de carcinogene potentie*

Door diverse instanties worden risiconiveaus afgeleid voor carcinogene stoffen op basis van hun carcinogene potentie. Deze niveaus worden bij voorkeur afgeleid op basis van betrouwbare gegevens afkomstig van onderzoek bij mensen. In veel gevallen ontbreken deze gegevens echter en worden resultaten afkomstig van proefdieronderzoek gebruikt. Uit de beschikbare gegevens over de effecten van blootstelling aan een carcinogene stof wordt het extra risico op kanker na levenslange blootstelling berekend. Als er geen relevante gegevens beschikbaar zijn, wordt hierbij aangenomen dat er geen verschil bestaat tussen proefdier en mens op het gebied van de kinetiek, het mechanisme van tumorinductie, gevoeligheid van doelorgaan, et cetera.

De proefdierexperimenten worden meestal uitgevoerd met groepen van 50 proefdieren per sekse per dosisniveau. Significante carcinogene effecten kunnen bij deze proefopzet pas opgemerkt worden bij een relatief hoge incidentie, die bij mensen overeenkomt met een onaanvaardbaar hoog risiconiveau. Extrapolatie van resultaten van een blootstelling aan een hoge dosis bij proefdieren naar een blootstelling aan een lage dosis met een lager risiconiveau voor mensen is daarom nodig. De extrapolatie naar levenslange, lage blootstellingsniveaus en de kwantificering van risico's op kanker worden door een aantal instanties op verschillende manieren gemaakt.

- In Nederland wordt voor stoffen met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme het lineaire extrapolatiemodel beschouwd als de aangewezen methode voor de risicoschatting. Een verlaging van de dosis gaat daarbij gepaard met een evenredige verlaging van het risico (Gezondheidsraad, 2010).
- De WHO gaat voor de afleiding van Air Quality Guidelines voor genotoxisch carcinogenen uit van de 'unit risk' (UR) (WHO, 2000). De UR is de extra kans om aan kanker te sterven na levenslange blootstelling aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ van de stof (in feite is dit de helling van de gelineariseerde dosis-respons curve). Voor benzeen wordt een unit risk / liftetime vermeld van $6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Dit betekent dat in een populatie van één miljoen mensen met levenslange blootstelling aan een concentratie van $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ verwacht wordt dat zes personen kanker zullen krijgen als gevolg van die blootstelling.
- De US EPA gebruikt een conservatieve kwantitatieve risicoschatting gebaseerd op het multistage model voor het ontstaan van kanker. Bij zeer lage doses bepaalt de lineaire term uit het model bijna volledig de respons; feitelijk komt het model dan overeen met een 'single stage'-model. Voor de risicoschatting gebruikt de US EPA de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (van het risiconiveau) van deze lineaire

term. De helling van deze curve wordt Q1* genoemd en levert de geschatte tumorincidentie per dosis- of concentratie-eenheid. Deze procedure wordt LMS ('linearized multistage') genoemd. In 1996 is door US EPA een richtlijn voorgesteld voor kwantificering van kankerrisico's (US EPA, 1996). Wanneer er voldoende gegevens zijn, wordt uitgegaan van een stofspecifiek fysiologisch model. Is dat niet het geval, dan wordt een nieuwe standaardprocedure gebruikt. Uitgangspunt voor extrapolatie daarin is de benedengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van een dosis die gepaard gaat met een geschatte 10% toename in tumorrespons (LED₁₀). Voor de tweede stap, extrapolatie naar lagere dosering, stelt US EPA voor om een simpele extrapolatie volgens een rechte lijn te gebruiken. De database IRIS van de US EPA bevat gegevens over carcinogeniteit (<http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>). Naast unit risk-estimates is een schatting van onder andere het 1 op 10.000 niveau vermeld (zie paragraaf 5.2.4). Tevens wordt de methode van extrapolatie aangegeven. Doorgaans betreft het extrapolatie op basis van het lineaire multistagemodel.

Als uitgangspunt voor de berekening van het risiconiveau bij kortdurende blootstelling wordt gebruikgemaakt van de risicokwantificaties van de US EPA, de Gezondheidsraad, de WHO, en RIVM (vóór toetsing door de Gezondheidsraad). Soms is het nodig om een risiconiveau voor werkplekblootstelling om te rekenen naar een risiconiveau voor blootstelling van de algemene bevolking. Bijlage IV gaat verder in op deze omrekening.

5.2.3 *Dosistempo correctie*

De afleiding van risiconiveaus voor carcinogenen voor de mens richt zich in het algemeen op een levenslange gemiddelde blootstelling. De basis voor normstelling is ofwel epidemiologisch onderzoek met jarenlange blootstelling ofwel dierexperimenteel onderzoek met chronische blootstelling. Daarbij is de gedachte dat alleen de totale hoeveelheid die in het lichaam komt het uiteindelijke risico op kanker bepaalt, en dat het dosistempo geen rol speelt. Een één uur durende blootstelling aan 1000 µg/m³ zou eenzelfde risico inhouden als een duizend uur durende blootstelling aan 1 µg/m³. Er zijn echter aanwijzingen dat het risico bij een kortdurende zeer hoge blootstelling kan afwijken van het risico na een blootstelling aan dezelfde totale hoeveelheid gespreid over een langere periode (Verhagen et al., 1994; Bos et al., 2004). Een dergelijke piekblootstelling kan optreden bij incidenten. Het gaat dan meestal om een blootstelling aan een hoge dosis gedurende een periode (veel) korter dan 24 uur.

De centrale vraag is daarbij: hoe verhoudt zich de kans op kanker ten gevolge van piekblootstelling aan een bepaalde dosis van een genotoxische carcinogene stof tot de kans op kanker bij spreiding van diezelfde dosis over het hele leven? Deze ratio wordt de Dose-Rate Correction Factor (DRCF) genoemd (Verhagen et al., 1994), en is waarschijnlijk stof-specifiek. Berekeningen op basis van gegevens uit dierexperimenten met genotoxische carcinogene stoffen leveren waarden voor de DRCF die variëren van 0 tot 8,3 (Verhagen et al., 1994). Theoretische berekening van het relatieve risico leidt tot waarden

voor de DRCF tussen 0 en 7,1. Bij het ontbreken van stof-specifieke waarden is voorgesteld om de maximale waarde voor de DRCF van 10 te hanteren (Verhagen et al., 1994). De AEGL/NAC Committee past een DRCF toe van 6 (het veronderstelde maximum aantal stadia in een carcinogeen proces) om rekening te houden met een blootstelling vroeg in het leven aan een carcinogeen met een dosis-afhankelijk effect op het eerste stadium, of laat in het leven aan een carcinogeen met een dosis-afhankelijk effect op het laatste stadium (NRC, 2001). Uit het oogpunt van bescherming is het verdedigbaar een maximale waarde voor de DRCF te hanteren. Bij het inschatten van feitelijke risico's ligt een mediane waarde echter meer voor de hand. Daarom is besloten om voor stoffen waarvoor een stochastisch werkingsmechanisme wordt aangenomen, de door de ERPG gehanteerde DRCF-waarde van 2,8 te gebruiken. Deze waarde is gebaseerd op de maximale onzekerheid in het multistage model (COT, 1987; COT, 1993).

5.2.4 *De keuze van een risiconiveau*

De keuze van een niveau waarbij gesteld wordt dat kortdurende blootstelling aan een potentieel carcinogene stof leidt tot een extra risico op kanker bij de blootgestelde bevolking, is niet eenvoudig. Het niveau moet zo laag zijn dat een behoorlijke mate van bescherming wordt geboden aan de algemene bevolking. Anderzijds moet het niveau zodanig hoog zijn dat onterechte alarmering en overreacties worden voorkomen. Op basis van deze overwegingen is ervoor gekozen aansluiting te zoeken bij bekende risiconiveaus zoals het maximaal toelaatbaar risiconiveau (MTR). Dit is het 1 op 1.000.000 risiconiveau per jaar (10^{-6} /jaar), vaak ook aangeduid als het 1 op 10.000 risiconiveau bij levenslange blootstelling.

5.2.5 *Berekening van de CRP*

De CRP geeft het blootstellingsniveau aan waarboven, bij een eenmalige inhalatieblootstelling van één uur, verwacht wordt dat het risico op kanker groter is dan 1 op 10.000. Voor de berekening van de CRP wordt gebruikgemaakt van de methode van de National Research Council's Committee on Toxicology (COT, 1993). Startpunt vormt het 1 op 10.000 risiconiveau op kanker bij levenslange blootstelling. Deze concentratie wordt vermenigvuldigd met de gemiddelde levensduur in uren (waarbij is uitgegaan van een levensduur van 70 jaar: $70 \times 365 \times 24 = 613.200$ uren) om de totale blootstelling te berekenen. Hierbij wordt verondersteld dat de totale blootstelling het uiteindelijke risico bepaalt. De uitkomst wordt vervolgens gedeeld door de DRCF (2,8; zie paragraaf 5.2.3) om te corrigeren voor eventuele effecten van het dosistempo.

5.3 **Gegevens over carcinogeniteit in de stofdocumenten**

In de stofdocumenten zijn in Deel A de IARC-classificatie en, indien afgeleid, de CRP van de betreffende stof vermeld. In Deel B wordt aangegeven hoe de CRP is afgeleid uit de carcinogene potentie van de stof na levenslange blootstelling (UR in $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$). Daarnaast worden de bron van de UR en relevante carcinogeniteitsstudies vermeld.

Het berekenen van het risico op kanker na kortdurende blootstelling vanuit een UR voor levenslange blootstelling vereist een groot aantal aannames en extrapolaties, en is daarom erg onzeker. Vooral de

omrekening van levenslange blootstelling naar blootstelling gedurende één uur brengt grote onzekerheden mee. De mechanismen die leiden tot de ontwikkeling van kanker, zijn divers en vaak nog onvoldoende bekend. Aangenomen wordt dat langdurige blootstelling vereist is om van een stof kanker te krijgen en dat het risico op kanker na kortdurende blootstelling gering is. Ook de Gezondheidsraad achtte de kans gering dat een kortdurende blootstelling daadwerkelijk tot kanker zal leiden (Gezondheidsraad, 2007). Daarom moet de CRP vooral beschouwd worden als een indicatie voor het risico op kanker ter vergelijking met de interventiewaarden, voor doeleinden van crisiscommunicatie met de getroffen bevolking.

6 Interventiewaarden voor reproductietoxische stoffen

Reproductietoxiciteit betreft schadelijke effecten van stoffen die de mannelijke of vrouwelijke voortplanting en/of de ontwikkeling van het nageslacht verstoren. De effecten op het nageslacht kunnen geïnduceerd worden in zowel de prenatale als postnatale periode, en kunnen bestaan uit sterfte, structurele misvormingen, functionele afwijkingen en/of verstoring van de ontwikkeling. Net zoals bij kanker het geval is, staat de mogelijkheid voor effecten bij het nageslacht sterk in de aandacht van bestuurders, bevolking en pers. Het is daarom van belang om het eindpunt reproductietoxiciteit te adresseren bij de afleiding van de interventiewaarden.

6.1 Gegevens over reproductietoxiciteit

Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens over de reproductietoxiciteit van stoffen kunnen verkregen worden uit epidemiologisch en dierexperimenteel onderzoek. Hieronder worden kort de merites van beide typen onderzoek beschreven.

6.1.1 *Epidemiologisch onderzoek*

Epidemiologisch onderzoek kan gegevens verschaffen over reproductietoxiciteit bij de mens. Dit is een belangrijk voordeel, omdat is gebleken dat met name voor reproductietoxische eindpunten mensen gevoeliger kunnen zijn (bijvoorbeeld effecten ondervinden bij lagere blootstelling) dan proefdieren. Voor industriële chemicaliën, zoals de stoffen waarvoor de interventiewaarden worden afgeleid, zijn de meeste epidemiologische gegevens afkomstig uit onderzoek in de arbeidssituatie. De belangrijkste beperkingen van epidemiologisch onderzoek voor het afleiden van interventiewaarden vloeien voort uit de meestal gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen binnen en buiten de werksituatie, de oververtegenwoordiging van mannen op werkplekken met blootstelling aan gevaarlijke stoffen en de veelal lange blootstellingsduur. De dosismaat uit deze studies laat zich moeilijk vertalen naar een eenmalige blootstelling in de tijdsrange waarop de interventiewaarden betrekking hebben, en over de (wellicht relevantste) helft van de populatie kan informatie ontbreken. Verder is het aantal onderzoeken naar reproductietoxiciteit voor de man relatief schaars.

6.1.2 *Dierexperimenteel onderzoek*

Momenteel bestaan er internationale testrichtlijnen, zoals die van de OECD, voor de uitvoering van reproductietoxiciteitsonderzoek met proefdieren. De volgende typen studies worden onderscheiden:

- (Multi-)generatiestudies. (OECD TG 415, 416 en 443)
In deze studies worden mannetjesdieren in principe gedurende een complete cyclus van de spermatogenese en vrouwtjesdieren gedurende minimaal twee estrogene cycli voorafgaande en tijdens de paringsperiode blootgesteld. Daarna worden de vrouwtjesdieren blootgesteld gedurende de hele dracht en partus tot de leeftijd van het spenen van het nageslacht (één-generatietest, OECD TG 415, 443). Ook het nageslacht kan na het spenen, tijdens paring en dracht worden blootgesteld om

mogelijke effecten in een tweede generatie te kunnen onderzoeken (twee-generatietest OECD 416 en OECD 443 met een tweede generatie). De reproductietoxische effecten die in dit type van studies worden waargenomen, treden in het algemeen alleen op bij herhaalde blootstelling. Daarom worden deze effecten niet meegewogen bij de afleiding van interventiewaarden tenzij de beschikbare gegevens anders uitwijzen.

- Reproductie/ontwikkelingstoxiciteit screening studies (OECD TG 421, 422)
Fertiliteit kan ook onderzocht worden in een zogenoemde reproductie/ontwikkelingstoxiciteitsscreeningtest (OECD 421), of in combinatie met een toxiciteitstest met herhaalde dosering (OECD TG 422). Mannetjesdieren worden blootgesteld gedurende een periode van minimaal vier weken (twee weken voor paring en twee weken tijdens paring); vrouwtjes gedurende de gehele studie, vanaf minimaal twee weken voor paring tot minimaal dertien dagen na de partus.
- Prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie (OECD TG 414)
In deze studies worden drachtige vrouwtjesdieren vanaf de implantatie tot een dag voor de partus blootgesteld. In oudere studies is de blootstelling vaak beperkt tot de periode van organogenese (dag 5-15 in knaagdieren; dag 6-18 in het konijn). De effecten die in dit type studies worden waargenomen, zijn sterfte, gewichtsafwijkingen en morfologische afwijkingen.
- Peri- en postnatale studies
In deze studies worden vrouwtjesdieren blootgesteld gedurende een periode die loopt van de voltooiing van de organogenese tot de speenleeftijd van het nageslacht. Deze studies dienen om te onderzoeken of de stof een effect heeft op de partus of gedurende de lactatieperiode dat niet in een (multi-)generatiestudie is opgespoord. De nakomelingen kunnen tevens worden getest op functionele afwijkingen. Volgens de heersende opvattingen treden dergelijke effecten waarschijnlijk niet op na een éénmalige blootstelling. Daarom zijn dergelijke eindpunten niet relevant voor de vaststelling van interventiewaarden.

Oudere studies van een datum voor de vaststelling van de genoemde OECD-testrichtlijnen wijken meestal in opzet af van de huidige richtlijnen. Deze studies zullen individueel worden beoordeeld op hun waarde voor de afleiding van interventiewaarden.

6.2 Gebruik van gegevens over reproductietoxiciteit

Het meewegen van gegevens over reproductietoxiciteit bij de afleiding van interventiewaarden is een terugkerend onderwerp van discussie, zowel nationaal (Gezondheidsraad, 2007) als internationaal (NRC, 2001). Hierbij wordt niet altijd alleen naar de aard en ontstaan van de effecten zelf gekeken, maar ook naar de waarschijnlijkheid dat dergelijke effecten zich in de praktijk van een incidentscenario zullen voordoen. Zo merkt de Gezondheidsraad op: 'De kans is namelijk zeer klein dat bij een incident zwangere vrouwen worden blootgesteld in precies de meest kwetsbare periode.' In dit verband rijst de vraag welke reproductietoxische effecten als relevant moeten worden beschouwd bij een eenmalige blootstelling. Een probleem hierbij is dat studies met

eenmalige blootstelling zeldzaam zijn en het in de meeste studies naar reproductietoxiciteit om herhaalde blootstelling gaat. Van de hierboven beschreven studies kunnen alleen prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudies relevant zijn voor de afleiding van interventiewaarden. Het gaat om irreversibele effecten en dienen daarom als uitgangspunt voor de AGW. Voor het afleiden van interventiewaarden is het niet relevant of effecten op het nageslacht primaire effecten zijn of secundair als gevolg van bijvoorbeeld maternale toxiciteit. Voor het afleiden van interventiewaarden gaat het om de aard en ernst van het betreffende effect zelf.

Van Raaij et al. (2003) vergeleek NOAELs voor toxicologische eindpunten in prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudies na eenmalige blootstelling met NOAELs na herhaalde blootstelling. Voor de eindpunten embryonale sterfte en vroege en late resorpties bleek dat de NOAELs na eenmalige blootstelling niet wezenlijk afwijken van de NOAELs na herhaalde blootstelling. Dit duidt erop dat deze effecten al na een eenmalige blootstelling kunnen ontstaan, en dus relevante eindpunten zijn voor de afleiding van interventiewaarden. De aanbeveling was dat de NOAEL voor deze eindpunten uit een studie met herhaalde blootstelling gebruikt kan worden als PoD voor de AGW, als er geen bruikbare gegevens van eenmalige blootstelling beschikbaar zijn. Daarnaast werd geconcludeerd dat misvormingen en skeletafwijkingen relevante eindpunten zijn, tenzij andere gegevens beschikbaar zijn. De relevantie van groeivertraging van de foetus voor het afleiden van een AGW moet per stof worden beoordeeld, maar in het algemeen wordt hiervoor herhaalde blootstelling noodzakelijk geacht.

De conclusies van Van Raaij et al. (2003) worden ook gehanteerd binnen de AEGL-systematiek. Besloten is om deze benadering, in afwijking van het advies van de Gezondheidsraad (2007), ook te volgen bij de afleiding van de AGW. Een belangrijke reden hiervoor is dat de eindgebruikers van de interventiewaarden het belangrijk achten dat in de risicocommunicatie kan worden aangegeven dat reproductietoxiciteit is meegewogen bij de afleiding van AGWs.

7 Discussie

Interventies bij incidenten met gevaarlijke stoffen kunnen grote gevolgen hebben voor de getroffen bevolking, de hulpverleners en de eventueel getroffen bedrijven, maar ook bij bijvoorbeeld transportincidenten. De huidige afgeleide interventiewaarden zijn bedoeld als startpunt voor een dekkend en kwalitatief goed systeem om bij incidenten met gevaarlijke stoffen een snelle risicobeoordeling te kunnen maken, ondersteund door het regionale gasmeetplan. Het is van belang dat de interventiewaarden, waarop de risicobeoordeling en de daarop gebaseerde maatregelen voor een (belangrijk) deel berusten, een zo hoog mogelijke kwaliteit hebben.

Oude en herziene interventiewaarden

In het algemeen geldt dat iedere grenswaarde of interventiewaarde geldig is tot een andere, beter onderbouwde waarde wordt afgeleid. Een herziening van interventiewaarden op basis van aanvullende gegevens en/of volgens een nieuwe methodiek kan leiden tot forse wijzigingen van de interventiewaarden. Omdat herziening van interventiewaarden veel tijd kost, kunnen niet alle stoffen tegelijk worden herzien. Daarom bestaan in Nederland op dit moment oude en herziene interventiewaarden naast elkaar. De sinds 2008 herziene interventiewaarden worden afgeleid voor tijdsduren van tien minuten en dertig minuten en één, twee, vier en acht uur. De herziene waarden zijn wetenschappelijk beter onderbouwd en alleen gebaseerd op gezondheidskundige effecten en niet meer op geur en explosiegrenzen. De volledige herziene stofdocumenten en de daarin afgeleide interventiewaarden zijn getoetst door een deskundig forum. De oude interventiewaarden zijn tot en met 2007 vastgesteld na een snelle beoordeling van beperkte gegevens afkomstig uit secundaire bronnen. Tot 2007 zijn alleen één-uurswaarden afgeleid, die soms nog gebaseerd zijn op niet-toxicologische eindpunten (bijv. geur en explosiegrenzen). Een herziening van de interventiewaarden voor de nog niet herziene stoffen is daarom wenselijk om een eenduidige toepassing van de interventiewaarden mogelijk te maken. Ook zijn kwalitatief goed onderbouwde interventiewaarden essentieel voor een adequate respons.

Onderhoud

Ook na herziening van alle interventiewaarden blijft het opstellen en onderhouden van interventiewaarden een doorlopend proces. Nieuwe behoeften van eindgebruikers, groeiende expertise, nieuwe wetenschappelijke inzichten en de publicatie van nieuwe relevante informatie (bijv. via REACH-dossiers) zorgen ervoor dat periodieke updates nodig zijn om de kwaliteit en juistheid van de interventiewaarden te borgen. Daarnaast kan het nodig zijn om op indicatie stoffen aan de lijst toe te voegen. Hierdoor kan worden geborgd dat de stoffenlijst en de afgeleide interventiewaarden voldoen aan de eisen van de eindgebruikers en de stand der techniek en wetenschap. Het is daarom wenselijk dat jaarlijks onderhoud wordt gepleegd door regelmatig interventiewaarden voor een deel van de stoffen opnieuw te beschouwen.

Prioritering stoffen

Op basis van de toenmalige A- en B-stoffenlijst (DCMR, 1995) is in 1996 een lijst met 266 kandidaat stoffen opgesteld, die in 2000 is herzien en uitgebreid met 47 stoffen. Nu, in 2018, vindt er een herijking plaats van de lijst van stoffen waarvoor interventiewaarden zouden moeten bestaan conform de huidige behoefte in het veld. Op basis hiervan zijn diverse, voor de Nederlandse situatie relevante, nieuwe stoffen geïdentificeerd. Ook de identificatie van relevante stoffen is een proces dat aan veranderingen onderhevig is. Het is daarom zinvol om dit met enige regelmaat uit te voeren.

Harmonisatie ten behoeve van grensoverschrijdende incidenten

Bedrijven waar gevaarlijke stoffen worden geproduceerd, opgeslagen en/of verwerkt, bevinden zich soms dicht bij landsgrenzen. Ook vindt transport van gevaarlijke stoffen plaats over of in de nabijheid van landsgrenzen. Incidenten kunnen dan grensoverschrijdend zijn. In dat geval is afstemming over de risicobeoordeling cruciaal om discrepantie in crisiscommunicatie en mitigerende maatregelen tussen bevolkingsgroepen aan weerszijden van de grens te voorkomen. Daarnaast wordt steeds vaker een beroep gedaan op ondersteuning, expertise en kennis bij de bestrijding van incidenten met mogelijke gevolgen over landsgrenzen.

In 2017 is een groep van experts ingesteld ten behoeve van 'ad hoc rapid risk assessment of chemical threats under the Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER)' (SCHEER, 2017). Deze groep bestaat uit ongeveer 45 experts in uiteenlopende disciplines en kan in geval van grensoverschrijdende incidenten met gevaarlijke stoffen gevraagd worden de Europese Commissie te adviseren. Wat echter nog ontbreekt, zijn Europees geharmoniseerde interventiewaarden ten behoeve van de risicobeoordeling, -beheersing en -communicatie gericht op eenmalige blootstelling bij chemische incidenten. Deze worden op korte termijn ook niet verwacht (Bos et al., 2010). Op dit moment bestaan er in Europa alleen Franse en Nederlandse toetsingswaarden voor incidenten. In België worden de Nederlandse interventiewaarden gehanteerd. Ook worden binnen Europa AEGL-waarden en ERPG-waarden gebruikt als operationele toetsingswaarden voor incidenten met gevaarlijke stoffen. De verschillende methodieken die ten grondslag liggen aan de respectievelijke interventiewaarden, kunnen variëren in verschillende aspecten, zoals doelgroep en aard van effecten gedefinieerd voor de verschillende niveaus van interventiewaarden (Bos et al., 2010). Dit heeft als gevolg dat de afgeleide toetsingswaarden wel uitwisselbaar *lijken*, maar niet uitwisselbaar *zijn*. In de praktijk worden ze wel als uitwisselbare waarden gebruikt, wat kan leiden tot inconsistenties en onjuistheden bij het beoordelen van risico's door chemische incidenten. Dit bemoeilijkt de communicatie richting de bevolking. Bij incidenten waar onder hoge tijdsdruk beslissingen worden genomen, is dit zeer onwenselijk. Daarom is het belangrijk dat de te beschermen doelgroep duidelijk gedefinieerd is. Daarnaast is harmonisatie van de methodiek voor de afleiding van toetsingswaarden gewenst. Dit helpt bij het maken van de juiste beslissingen en het treffen van de juiste maatregelen (proportioneel realistisch en haalbaar) in het kader van risicobeheersing en verbetert de uitgangspositie voor risicocommunicatie bij chemische incidenten. De Nederlandse interventiewaarden zijn een goede

kandidaat voor een uitgebreide set uniforme Europese interventiewaarden.

Toepassing in de praktijk

Dit RIVM-rapport beschrijft hoe interventiewaarden voor incidentbestrijding worden afgeleid, welke overwegingen hierbij worden gemaakt en hoe het onderliggende stofdocument is opgebouwd. Het rapport geeft geen handvatten voor de eindgebruiker over de wijze waarop de waarden bij een incident kunnen worden toegepast en hoe de informatie van het stofdocument gebruikt kan worden. Op basis van input van de eindgebruikers wordt daarvoor een aparte handleiding opgesteld.

Conclusie

Alle hierboven benoemde processen (afleiding, onderhoud, prioritering, harmonisatie) laten zien dat de systematiek van interventiewaarden een proces is dat continue in beweging is. Dit kan tot gevolg hebben dat in de toekomst de methodiek op bepaalde onderdelen aangepast moet worden en dat herziening van deze Handreiking nodig is.

8 Referenties

ACGIH (2018). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2018 TLVs[©] and BEIs[©] Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Signature Publications.

ACUTEX (2005) ACUTEX Research Project. 2005. Methodology to develop AETLs. Technical guidance document for a European methodology to produce acute exposure threshold levels for toxic substances. European Commission FP5 Research Project. EVG1-CT-2002-00071.

<https://minerva.jrc.ec.europa.eu/en/shorturl/minerva/tgd06dr055pdf>

AIHA (1989). American Industrial Hygiene Association. Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards. Akron, OH: AIHA

AIHA (2014). American Industrial Hygiene Association. AIHA ERP Committee. Procedures and responsibilities. 5th, revised edition. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association, 2014.

AIHA (2018a). American Industrial Hygiene Association. Emergency Response Planning Guidelines. Fairfax, VA: AIHA, 1989-2018.

AIHA (2018b). American Industrial Hygiene Association. Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Level Guides Handbook. Fairfax, VA: AIHA, 2018.

ATSDR (2018). Minimal Risk Levels (MRLs) – For Professionals. Verkregen op 18/12/2018. <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.asp>.

Berge W.F. ten (2015). Doseresp: Concentration-time response in acute inhalation toxicity. home.planet.nl/~wtberge/doseresp.html (as of March 2015).

Berge W.F. ten, Zwart A. en Appelman A.M. (1986). Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. J.Hazard. Mater. 1986;13:301-309.

Bos P.M.J. (2007). The mouse sensory irritation bioassay (Alarie-test): Its relevance for AEGL-derivation. Report prepared for the NAC/AEGL Committee.

Bos P.M., Baars B.J. en Van Raaij M.T. (2004). Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: a pragmatic approach. Toxicology Letters. 151 (1): 43-50.

Bos P.M.J., Ruijten M.W.M.M., Gundert-Remy U., Bull S., Nielsen E., Tissot S.M., Wood M.H., Cassel G., Russel D., Leffler P., Zitting A., Mahieu K., Persson L. en Vincent J.M. (2010) Human risk assessment of single exposure in chemical incidents. Present situation and emerging scenarios. RIVM rapport 320300001/2010. Bilthoven, RIVM, 2010.

Chemiekaarten (2018). Gegevens over het veilig werken met chemicaliën. Ed 33. Den Haag. TNO/SDU uitgevers, 2018.

COT (1987). Committee on Toxicology, National Research Council. Emergency and Continuous Exposure Limits for Selected Airborne Contaminants. Vol 1-8. Washington DC: National Academic Press, 1984-1987.

COT (1993). Committee on Toxicology, National Research Council. Guidelines for Developing Community Emergency Exposure Levels for Hazardous Substances. Washington, D.C., National Academy Press, 1993.

DCMR (1994). Het regionale gasmeetplan in de regio Rotterdam-Rijnmond. Schiedam, DCMR Milieudienst Rijnmond, 1994.

DCMR (1995). Selectie van risicovolle stoffen t.b.v. het regionale gasmeetplan. Schiedam, DCMR Milieudienst Rijnmond, 1995.

Devos M., Patte F., Rouault J., Laffort P. en Van Gemert L.J. (1990). Standardized Human Olfactory Thresholds. New York: Oxford University Press, 1990.

DFG (2018) MAK - und BAT - Werte - Liste 2018: Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 54, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 4 July 2018, ISBN: 9783527345366

ECETOC (1991). European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre. Technical Report No 43. Emergency Exposure Indices for industrial Chemicals. Brussels, ECETOC, 1991.

ECHA/RAC-SCOEL (2017). Joint Task Force ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) on Scientific aspects and methodologies related to the exposure of chemicals at the workplace. TASK 2. Final report, 6 December 2017.

EU 1272/2008. Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006

Gezondheidsraad (1995). Berekening van het risico op kanker door beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; 1995/06 WGD.

Gezondheidsraad (2007). De waarde van interventiewaarden – Onderbouwing en toepassing van interventiewaarden voor beslissingen bij calamiteiten met gevaarlijke stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2007/16

Gezondheidsraad (2010). Leidraad classificatie carcinogene stoffen - leidend voor het classificeren van stoffen wat betreft de carcinogene eigenschappen en het beoordelen van de genotoxiciteit. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. A10/07.

Gezondheidsraad (2012). Guideline for the calculation of risk values for carcinogenic compounds. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/16E.

Groene Boek (1990). Methoden voor het bepalen van mogelijke schade aan mensen en goederen door het vrijkomen van gevaarlijke stoffen. Den Haag: Commissie Preventie van Rampen door Gevaarlijke Stoffen, 1990.

Habets T. en Ruijten M. (1996). Interventiewaarden gevaarlijke stoffen. Beknopte stofdocumenten. Rotterdam: GGD Rotterdam e.o., Bureau Medische Milieukunde, 1996.

Nagata Y. (2003). Odor intensity and odor threshold value. Journal of JACA 2003; 41: 17-25 (2003).
http://www.env.go.jp/en/air/odor/olfactory_mm/

NIOSH (2018). Table of Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) Values. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html#Notes>

NRC (2001). NRC, National Research Council (2001). Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals. Washington DC, National Academy Press, 2001. ISBN 0-309-07553-X.

OECD (1983), *Test No. 415: One-Generation Reproduction Toxicity Study*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070844-en>.

OECD (2001a). Report on the OECD expert meeting on acute exposure guideline levels (AEGs). ENV/JM/MONO(2001)/2. Paris, OECD, 2001. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2001\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2001)2).

OECD (2001b), *Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070868-en>.

OECD (2016), *Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264380-en>.

OECD (2016), *Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264403-en>.

OECD (2018), *Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070820-en>.

OECD (2018), *Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264185371-en>.

Raaij M.T.M. van, Janssen P.A.H. en Piersma A.H. (2003). The relevance of developmental toxicity endpoints for acute limit setting. Bilthoven: RIVM, 2003; rapportnr. 601900004.

RIVM (2018). Interventiewaarden. <https://rvs.rivm.nl/normen/rampen-en-incidenten/interventiewaarden>

Ruijten M.W.M.M., Habets T. en Van Haagen R. (1996). Interventiewaarden gevaarlijke stoffen. Rotterdam: Gemeentelijke Gezondheidsdienst Rotterdam e.o., 1996.

Ruijten M.W.M.M., Van Doorn R. en Van Harreveld A.Ph. (2009). Assessment of odour annoyance in chemical emergency management. RIVM Report 609200001/2009. Bilthoven: RIVM, 2009.

Ruth J.H. (1986). Odor Thresholds and Irritation Levels of Several Chemical Substances. A Review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47:A142 A151.

SCHEER (2017). Guidance on ad hoc rapid risk assessment of serious cross-border chemical threats performed by the Scientific Committee on health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER), 2 February 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_005.pdf

SER (2018) Grenswaarden gevaarlijke stoffen. Verkregen op 18/12/2018. <https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen>.

US EPA (1996). Proposed Guidelines for Carcinogen Risk assessment. Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC: U.S. EPA, april 1996.

US EPA (2018). US Environmental Protection Agency. List of compiled final AEGL values. Verkregen december 2018. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-03/documents/compiled_aegl_update.pdf

Verberk M.M. (1975). De Eenmalige Populatie Expositie Limiet (EPEL). *De ingenieur*, 1975; 44: 878-880.

Verhagen H., Feron V.J. en Van Vliet P.W. (1994). Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; A94/04

WHO (2000). Air quality guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional Publications, European Series, No 91.

Woudenberg F. en Van der Torn P. (1992). Emergency Exposure Limits: A Guide to Quality Assurance and Safety. Quality assurance: good practice, regulation and law. 1992; 1: 249-293.

9 Dankwoord

De auteurs willen de toetsgroepleden bedanken voor de kritische toetsing van deze handreiking. Bij de totstandkoming van deze handreiking bestond de Toetsgroep Interventiewaarden uit de volgende leden:

- dr. T.G. (Theo) Vermeire, ERT (RIVM; voorzitter)
- dr.ir. J.H.E. (Josje) Arts, ERT (Nouryon; former AkzoNobel Chemicals)
- Prof.dr. P.J. (Peter) Boogaard, ERT, DABT (hoogleraar omgevingsgezondheid en humane biomonitoring Wageningen University, Shell International B.V.)
- dr.ir. M.W.M.M. (Marc) Ruijten, ERT (CrisisTox Consult)
- D.H.J. (Rik) van de Weerd, arts, MPH, ERT (GGD Gelderland Midden)
- dr. P.J.J.M. (Peter) Weterings, ERT (Weterings Consultancy BV)

In aanvulling hierop willen de auteurs Theo Cenin (chemisch adviseur Veiligheidsregio Rotterdam-Rijnmond) bedanken voor zijn bijdrage aan hoofdstuk 1.

10 Bijlage I: Bepalen van de Level of distinct Odour Awareness (LOA)

Waarneming van geur is een belangrijk signaal voor de blootgestelde bevolking dat er blootstelling plaatsvindt aan een stof die bij een incident is vrijgekomen in het milieu. In tegenstelling tot de vaak impliciete aanname is het zeer onwaarschijnlijk dat een geur bij een incident al wordt waargenomen bij een concentratie ter hoogte van de geurdrempel. Dat heeft een aantal redenen (Ruijten et al., 2009):

1. De geurdrempel is bepaald in een laboratoriumsituatie, waarbij geselecteerde proefpersonen volledig zijn gericht op het waarnemen van geur tegen een achtergrond van schone, gefilterde lucht. Bij een incident vindt geurwaarneming altijd plaats door afgeleide personen tegen de achtergrond van een niet-blanco 'geurlandschap'.
2. De grootste variabiliteit bij geurdrempelonderzoek zit in de variatie in gevoeligheid *tussen* individuen. Om die te beperken moet een proefpersoon in een panel conform de NEN/ISO-standaard een bepaalde geurdrempel hebben voor de referentiestof, *n*-butanol. Geurdrempels vastgesteld met testpanels die niet voldoen aan die standaard, hebben daarom een veel grotere interindividuele spreiding van geurdrempels.
3. De geurdrempel van een individu voor een bepaalde stof wordt meestal gedefinieerd als de concentratie waarbij de kans op waarneming 50% is (OT_{50}).
4. Als de concentratie van de stof boven de geurdrempel stijgt, zal de geurintensiteit toenemen. De geurintensiteit *I* wordt aangegeven op een ordinale schaal die loopt van nul (geen geur) tot 6 (overweldigende geur). Hinder door geur wordt aannemelijk bij $I > 3$, en treedt dus pas ruim boven de geurdrempel op.
5. Fouten in de bepaling van geurdrempels leiden bijna zonder uitzondering tot een systematische fout naar hogere geurdrempels, dat wil zeggen de gerapporteerde geurdrempel is hoger dan werkelijk het geval is. Dat is een van de redenen waarom er vaak een zeer grote spreiding bestaat tussen geurdrempels van dezelfde stof.
6. Geurwaarneming is een vrij momentaan proces, waarbij de hoogte van de pieken in het blootstellingspatroon en niet zozeer de gemiddelde concentratie de geurwaarneming in een incidentsituatie bepalen.

De 'Level of distinct Odour Awareness' (LOA) is ontworpen om een indicatie te krijgen van de concentratie waarboven de in een incident blootgestelde bevolking *hinder* zal ondervinden door de waarneming van een geur buiten het normale 'geurlandschap'. Als gevolg daarvan kan onrust ontstaan waarover de hulpdiensten worden bevraagd. De LOA is binnen het kader van de AEG- en ERPG-programma's gedefinieerd als de concentratie in lucht waarboven meer dan de helft van de blootgestelde bevolking een duidelijke geur ($I = 3$) waarneemt.

De LOA wordt met de volgende stappen berekend:

1. De geurdrempel (OT) voor geurwaarneming van de betreffende stof wordt vastgesteld. De standaardbronnen hiervoor zijn:
 - a. Geurdrempels uitgevoerd conform standaard EN13725: 2003 of vergelijkbaar en de publicatie van Nagata (2003).
 - b. Als deze niet beschikbaar zijn, kunnen de secundaire bronnen AIHA (1989), Devos et al. (1990), Ruth (1986) worden gebruikt. De voorkeur gaat uit naar een geurdrempel uit een testserie waarbij ook n-butanol is gemeten door hetzelfde geurpanel, omdat zo standaardisatie naar de NEN/ISO-norm mogelijk is.
 - c. Bij beschikbaarheid van meerdere OT-waarden uit secundaire bronnen wordt in principe de laagste waarde genomen, omdat bias in de bepaling van geurdrempels over het algemeen naar hogere waarden is.
2. De blootstellingsconcentraties die leiden tot duidelijke ($I=3$) geurwaarneming worden berekend aan de hand van de formule: $I = k_w \times \log (C/OT) + 0,5$ met:

I de intensiteit is van de geurwaarneming,
 k_w de Weber Fechner coëfficiënt (relatie tussen geurintensiteit en concentratie),
 C de blootstellingsconcentratie en
 OT de geurdrempel.

Als k_w voor de betreffende stof bekend is, wordt C berekend door de waarde van $I=3$ en de geurdrempel in de formule te substitueren. Voor stoffen zonder een stofspecifieke k_w wordt de mediaan van de experimenteel vastgestelde k_w waarden = 2,33 gebruikt. De op deze manier berekende concentratie resulteert *onder laboratorium-omstandigheden* in duidelijke geurwaarneming. Voor $I=3$ komt dit overeen met $11,8 \times OT$.
3. Een correctiefactor van $4/3 (=1,33)$ wordt toegepast op de concentratie berekend voor $I=3$. Deze factor is gebaseerd op de volgende twee aspecten van geurperceptie:
 - a. Onder normale omstandigheden wordt de geur van een stof door achtergrondblootstelling aan andere geurstoffen gemaskeerd. Dit in tegenstelling tot de laboratoriumsituatie waarin detectie gemeten wordt tegen gefilterde blanco luchtmonsters, en waar de aandacht volledig is gericht op waarneming van de geur. De concentratie berekend voor $I=3$ zal hierdoor buiten het laboratorium hoger liggen. Hiervoor wordt een correctiefactor 4 toegepast.
 - b. Geur wordt zeer snel waargenomen waardoor de gemiddelde concentratie over een bepaalde tijdsperiode een slechte schatting geeft van de geurperceptie. De geurperceptie wordt vooral bepaald door de frequentie waarmee de blootstellingsconcentratie boven de perceptielimiet komt. Algemeen wordt een ratio tussen piekconcentraties en gemiddelde blootstellingsconcentraties aangenomen om voor deze eigenschap van geurperceptie te corrigeren. Om de (piek)concentratie berekend voor $I=3$ om te zetten naar een relevante gemiddelde concentratie voor een blootstellingsduur van langere duur (10 minuten tot 8 uur) wordt deze verlaagd met een factor 3.

4. Voor stoffen met een onbekende K_w wordt de LOA dus bepaald als $11,8 \times 1,33 \times OT = 15,7 \times OT$.
De LOA is de concentratie waarboven de in een incident blootgestelde bevolking *hinder* zal ondervinden door de waarneming van een geur buiten het normale 'geurlandschap'.

11 Bijlage II: Opbouw van het stofdocument

**Stofdocument deel A**

CAS-nr:	Stofnaam	structuurformule	VN-nr:				
molecuulformule			GEVI:				
Synoniemen: (Engels:)							
Interventiewaarden		10 min.	30 min.	1 uur	2 uur	4 uur	8 uur
Voorlichtingsrichtwaarden	VRW (mg/m ³)						
Alarmeringsgrenswaarden	AGW (mg/m ³)						
Levensbedreigende waarden	LBW (mg/m ³)						
Datum vaststelling:		1 mg/m ³ = ppm; 1 ppm = mg/m ³					
Explosiegrens: Verwijderen indien niet van toepassing: * berekende interventiewaarde hoger dan 10% LEL ** berekende interventiewaarde hoger dan 50% LEL		Geur: LOA: mg/m ³					
Fysisch-chemische eigenschappen						Overige informatie	
Uiterlijk:		Molecuulmassa: g/mol				Publieke grenswaarde:	
Brand:							
Zuurgraad:		Wateroplosbaarheid: g/100 ml				MAK: mg/m ³	
LogKow:							
Relatieve dichtheid van verzadigd damp-lucht mengsel:		Verzadigde dampdruk: mbar					
Toxicologische eigenschappen							
Effecten bij inhalatoire blootstelling				Toxiciteit bij eenmalige, inhalatoire blootstelling			
<u>Onder VRW:</u>				▪ ..			
<u>VRW → AGW:</u>				▪ ..			
<u>AGW → LBW:</u>				Denk hierbij aan:			
<u>Boven LBW:</u>				(1) primaire en secundaire toxische effecten,			
				(2) tijds- en concentratie-respons relatie			
				(3) gevoelige groepen			
Effecten bij blootstelling aan vloeistof				Carcinogeniteit			
<u>Huidcontact:</u>				IARC classificatie:			
<u>Oogcontact:</u>				CRP: mg/m ³			
Beknopte medische informatie							
<u>Ontsmetting:</u> Damp: Vloeistof:							
<u>Behandeling:</u>							
<u>Materialen:</u>							
Neem contact op met het NVIC (Tel:) voor informatie met betrekking tot medisch handelen							

Stofdocument deel B

CAS-nr: molecuulformule	Stofnaam	structuurformule	UN-nr:				
Basis for the Dutch Intervention Values							
VRW: Standaardzin; zie Handreiking							
AGW: Standaardzin; zie Handreiking							
LBW: Standaardzin; zie Handreiking							
Date:	Datum status AEGL/ERPG document (indien van toepassing)						
Dutch Intervention Values (mg/m³)							
	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	End point
VRW							
AGW							
LBW							
* value higher than 10% of LEL; ** value higher than 50% of LEL (verwijderen indien niet van toepassing)							
Derivation of the Dutch Intervention Values							
VRW:	1) Overnemen uit AEGL/ERPG document en waar nodig aanpassen (e.g. extrapolatiefactoren, AEGL/ERPG 1-3 vervangen door VRW/AGW/LBW, tijdschalen) of						
	2) Aangeven hoe interventiewaarde is afgeleid (relevante studie, extrapolatiefactoren, tijdschalen). Eventueel aangeven waarom van toxicologisch uitgangspunt AEGL/ERPG document is afgeweken						
AGW:	1) Overnemen uit AEGL/ERPG document en waar nodig aanpassen (e.g. extrapolatiefactoren, AEGL/ERPG 1-3 vervangen door VRW/AGW/LBW, tijdschalen) of						
	2) Aangeven hoe interventiewaarde is afgeleid (relevante studie, extrapolatiefactoren, tijdschalen). Eventueel aangeven waarom van toxicologisch uitgangspunt AEGL/ERPG document is afgeweken						
LBW:	1) Overnemen uit AEGL/ERPG document en waar nodig aanpassen (e.g. extrapolatiefactoren, AEGL/ERPG 1-3 vervangen door VRW/AGW/LBW, tijdschalen) of						
	2) Aangeven hoe interventiewaarde is afgeleid (relevante studie, extrapolatiefactoren, tijdschalen). Eventueel aangeven waarom van toxicologisch uitgangspunt AEGL/ERPG document is afgeweken						
Additional toxicological information (including relevant results of a general literature search, if any)							
Korte beschrijving mechanisme van toxiciteit en de te verwachten toxische effecten; Informatie over snelheid waarmee effecten kunnen op treden, steilheid dosis-respons curve en eventueel gevoelige bevolkingsgroepen							
Standaardzin over reproductietoxiciteit (bv. Geen informatie over reproductietoxiciteit; Stof is niet reprotoxisch; Reproductietoxiciteit mogelijk bij blootstelling boven VRW/AGW/LBW niveau)							
Relevante H-zinnen (humaan)							
Relevante toxiciteitgegevens die niet in AEGL/ERPG document genoemd zijn / relevante toxiciteitgegevens die niet direct zijn meegenomen in de afleiding van de interventiewaarden.							
Carcinogenicity and derivation of the CRP value							
IARC classification: 1 (carcinogenic to human)/2A (probably carcinogenic to humans)/2B (possibly carcinogenic to humans)/3 (not classifiable as to carcinogenicity to humans)/ 4 (probably not carcinogenic to humans)/ not evaluated -> weglaten wat niet van toepassing is							
Derivation of the carcinogenic risk potency (CRP): 10 ⁻⁴ risk level after inhalation: mg/m ³ [Bron] CRP = (10 ⁻⁴ risk level * average life span in hours)/DRCF = (xxxxxxx * 613,200) /2.8 = mg/m ³							
Odour and derivation of the LOA value							
Odour: Beschrijving geur							
OT: mg/m ³ [Bron] LOA = 11.8 * OT * 1.33 = mg/m ³							
(The concentration Level leading to distinct Odour Awareness (I=3) is calculated using the formula: I = 2.33 * log (C/OT) + 0.5. A correction factor of 1.33 is applied to this value)							
Als geen LOA is afgeleid bovenstaande verwijderen en vervangen voor: No LOA was derived (due to...(evt.))							

<p>Als geen CRP is afgeleid bovenstaande verwijderen en vervangen voor: No carcinogenic risk potency (CRP) was derived</p> <p>Korte beschrijving van relevante studies (evt.); vermelden als CRP is afgeleid uit studie met eenmalige blootstelling</p>			<p>Waar ligt LOA t.o.v. LBW/VRW/AGW?</p>	
<p>Other standards and guidelines (1h values in mg/m³, unless otherwise indicated) ^a</p>				
VRW level	AEGL-1	ERPG-1		IDLH: xx ppm (yy mg/m ³) (30 minutes)
AGW level	AEGL-2	ERPG-2		
LBW level	AEGL-3	ERPG-3		

^a Note that the AEGL and ERPG values as presented here (in mg/m³) are derived using the conversion factors of the AEGL and ERPG, respectively.

12 Bijlage III: Standaardtermen symptomen en effecten

Het stofdocument Deel A van de interventiewaarden gevaarlijke stoffen is een operationeel document, primair bedoeld voor gebruik door de GAGS tijdens een incident. Secundaire gebruikers zijn onder andere AGS'en en HazMat-specialisten van andere disciplines (dan geneeskundig).

Onder het kopje 'toxicologische eigenschappen' zijn de volgende tekstblokken ingevoegd:

1. effecten bij inhalatoire blootstelling
Voor deze sectie zijn standaardzinnen en –klachten;
2. toxiciteit bij eenmalige, inhalatoire blootstelling
Dit is een vrij tekstveld dat ingaat op het werkingsmechanisme, van moleculair tot orgaanniveau en is voor de specialist met een toxicologisch-medische achtergrond;
3. effecten bij blootstelling aan vloeistof
Dit veld is qua opzet en uitgangspunten gelijk aan 1), maar dan voor blootstelling van de huid en ogen aan vloeistof;
4. carcinogeniteit
Dit veld geeft de IARC-classificatie en (waar mogelijk) een risicogetal voor carcinogeniteit.

Deze bijlage is bedoeld om meer eenduidigheid en standaardisatie te bereiken bij gebruik van medische termen. Er zijn verschillende soorten van beschrijvingen. Er zijn ten minste drie opties (en hybride vormen) met voorbeelden voor de gevolgen van inhalatie van een irriterende/corrosieve stof:

- a. toxicologische effecten, veelal mechanistisch van aard (bijv. irritatie van hogere luchtwegen, (beschadiging en loslating van epitheel in de neus-, pharynx (keel) en larynx (strottenhoofd), necrose, etc.);
- b. medische beschrijving van klachten en symptomen (rhinorroe, bronchoroe, hoest, hemoptysis, bronchospasme, bronchoconstrictie, longoedeem, ARDS, etc.);
- c. lekenbeschrijving van klachten (pijnlijke neus en keel, loopneus, hoest, pijn bij ademen, kortademigheid, benauwdheid, etc.).

Een deel van de beschreven effecten zal acuut optreden, andere treden vertraagd op na enkele uren (tot maanden bij bijv. aangeboren afwijkingen).

Primaire en secundaire effecten

Naast bovenstaande beschrijvingen die allemaal van toepassing kunnen zijn op inhalatie van een hoge concentratie van een irriterende en/of corrosieve stof, is het goed te realiseren dat onbehandeld toxisch letsel altijd tot vervolgebeurtenissen leidt. Vele van de nu gebruikte klachten en symptomen zijn indicatoren voor opeenvolgende stadia van letsel, en secundaire gevolgen van primair letsel. Ernstige schade aan de luchtwegen en/of longen leidt tot hypoxemie, en als gevolg daarvan tot hypoxie in gevoelige weefsels (met name hart en brein) en daarmee tot:

- cardiale problemen (zoals tachycardie, ritmestoornissen en myocard ischemie)
- neurologische problemen (onrust, agitatie, verwardheid, convulsies, coma)
- schade aan andere inwendige organen (bijv. ischemische darm, dit treedt bij inhalatieblootstelling later op dan cardiale en neurologische problemen)

Bijvoorbeeld: hoge blootstelling aan matig-slecht wateroplosbare irriterende/corrosieve gassen leidt tot beschadiging van de (lagere) luchtwegen en alveolair-capillaire membraan. Dat gaat gepaard met piepende ademhaling ('wheezing', effect lagere luchtwegen) en crepitaties (alveoli); dit kan al gepaard gaan met enige hypoxemie. Bij voldoende (lange) blootstelling kan chemische longontsteking of ARDS (acute respiratory distress syndrome) ontstaan, wat zeker leidt tot hypoxemie. Daardoor zal een slachtoffer eerst reageren met tachypneu en tachycardie (als compensatie). De hypoxemie leidt tot ischemische hartklachten (inclusief retrosternale pijn) met bijbehorende ECG-veranderingen. De huid zal koel, grauw en zweterig zijn (als gevolg van sympatische invloed), bij goed wateroplosbare stoffen zal huidcontact leiden tot mogelijk lokale irritatie, pijn en roodheid. Als de hypoxemie voortduurt, zal eerst CZS-excitatie ontstaan, gevolgd door CZS-depressie inclusief een afname van de respiratoire drive (bradypneu, ook door vermoeidheid van de ademhalingsspieren door de aanvankelijke compensatoire tachypneu) met mogelijk ademhalingsstilstand en bradycardie.

Keuze voor de wijze van gestandaardiseerde beschrijving

Er is besloten om een hybride beschrijving te gebruiken, maar wel zo consistent mogelijk. Hierbij ligt de focus op verschijnselen als gevolg van de primaire werking van de stof en eventuele verschijnselen die secundair nadrukkelijk op de voorgrond treden, bij de te verwachten ernst van effecten. De primaire beschrijving hanteert medische termen voor de klachten en symptomen. Tussen haakjes worden ook de leken termen gegeven (zoals een beller ze mogelijk zou beschrijven) om te helpen bij interpretatie van meldingen van getroffen en. Daar waar de medische term mogelijk onvoldoende bekend is, wordt primair de leken term gebruikt.

Het onderscheid tussen acute en vertraagde effecten wordt uitgewerkt in sectie 2 (toxiciteit bij eenmalige, inhalatoire blootstelling).

In onderstaande tabel staat per orgaansysteem de primaire terminologie van klachten en symptomen (in vet) en eventueel toe te voegen 'leken termen' (tussen haakjes). Deze lijst biedt handvatten voor het gebruik van medische termen en is niet uitputtend.

Daar waar het verschil tussen sommige termen erg subtiel is, wordt één overkoepelende term voorgesteld. Het verschil tussen bijvoorbeeld bewustzijnsdaling, sopor en lethargie is niet eenvoudig te maken. Bovendien heeft dit onderscheid voor dit stofdocument weinig betekenis.

Medische term	Lekenterm	Toelichting
Mond- en keelholte – bovenste luchtwegen (hogere luchtwegen)		
rhinorroe	Loopneus	irritatie neusholte
neuspijn	(brandende) neuspijn	
	Niezen	
hoest	Hoest	irritatie bovenste luchtwegen
glottisoedeem	(dichtgeknepen keel)	
larynxoedeem	(dichtgeknepen keel)	
laryngospasme	(vernauwing van de luchtweg (strottenhoofd, luchtpijp))	
keelpijn	(brandende) keelpijn	
dysfonie	Heesheid	
afonie	(stemverlies bij ernstige heesheid)	irritatie/corrosie keel, slokdarm
hypersalivatie	Speekselvloed	
Luchtwegen en longen – onderste luchtwegen (lagere luchtwegen)		
bradypneu	trage ademhaling	
tachypneu	snelle ademhaling	
dyspneu	benauwdheid, kortademigheid, ademnood	
apneu	Ademstilstand	
longoedeem	(vocht in de longen)	
chemische pneumonie	chemische longontsteking	
ARDS	(ernstig longfalen, vocht in de longen)	een vorm van non-cardiogeen longoedeem
bronchorroe	(overmatig slijm in de luchtwegen)	
stridor	(piepende ademhaling)	luchtwegvernauwing van de bovenste luchtwegen (glottis, larynx)
hemoptoë	(bloed ophoesten)	
retrosternale pijn	(pijn achter borstbeen, pijn op de borst)	
Cardiovasculair		
bradycardie	(trage hartslag)	
tachycardie	(snelle hartslag)	
ritmestoornissen	(hartritmestoornissen)	
hypotensie	(lage bloeddruk)	
hypertensie	(hoge bloeddruk)	
hypoxemie	(zuurstoftekort in bloed)	
hypoxie	(zuurstoftekort in weefsels)	vaak gevolg van hypoxemie
Zenuw- en spierstelsel		
bewustzijnsdaling	(evt.: verminderd bewustzijn)	
coma	(bewusteloosheid)	
lethargie	(slaperigheid/sufheid)	
apathie	(onverschilligheid)	
ataxie	(verstoorde	

Medische term	Lekenterm	Toelichting
	bewegingscoördinatie)	
	Duizeligheid	omvat ook vertigo (draaiduizeligheid)
	Verwardheid	
	Hoofdpijn	
paresthesie	(gestoorde gevoelsensatie)	
evenwichtsstoornis		
convulsies	(stuiptrekkingen, toevallen, insulten)	
tremor	(trillingen, huivering)	
hypotonie	Spierzwakte	
fasciculaties	kleine spiertrekkingen	bv cholinerge stoffen
agitatie	(opwinding)	
Ogen		
lacrimatie	Tranenvloed	
conjunctivitis	(ontstoken oogleden)	
oogpijn	(oogpijn, zand in de ogen)	
fotofobie	(lichtschuwheid)	
visusdaling	wazig zien	
accommodatiestoornis	wazig zien	
diplopie	Dubbelzien	
beschadiging cornea	(hoornvlies)	blindheid = extreme consequentie.
miosis	pupilvernauwing	
mydriasis	pupilverwijding	
Huid		
cyanose	(blauwe kleur)	huid en lippen en acra (vingers en tenen)
erytheem	Roodheid	soms met uittreden van wat vocht
	Bleekheid	
diaphorese	Zweterigheid	
	Pijn	
oedeem	(zwellings)	
furfur	Schilfering	
vesiculatie	Blaarvorming	
necrose	(weefselsterfte)	Liquefactie necrose is een verzepende necrose die je ziet bij loogverbrandingen van de huid. Coagulatie necrose ontstaat door coagulatie van huideiwitten waarbij een afschermd laag of korst ontstaat. Liquefactie necrose is ernstiger omdat de corrosieve stoffen dieper doordringen.

Medische term	Lekenterm	Toelichting
Spijsverteringsstelsel en inwendige organen		
nausea	Misselijkheid	
emesis	Braken	
	Buikpijn	
koliek (=ernstige vorm)	Buikkrimp	
	Diarree	
nierfunctiestoornissen		
leverfunctiestoornissen		
Reprotoxiciteit		
effecten op het nageslacht	effecten op de ongeboren vrucht	embryotoxiciteit, foetotoxiciteit

13 Bijlage IV: Risicoschattingen voor carcinogenen

De methode voor risicoschattingen voor beroepsmatige blootstelling aan carcinogene stoffen in Nederland is beschreven door de Gezondheidsraad (2012). Voor de werkplek wordt uitgegaan van een blootstellingsduur van 40 jaar, 5 dagen per week en 48 weken per jaar. Aangenomen wordt dat tijdens een 8-urige werkdag 10 m^3 lucht wordt ingeademd. Levenslange blootstelling van de algemene bevolking gaat uit van 75 jaar, 7 dagen per week, 52 weken per jaar en 18 m^3 ingeademde lucht per dag. Dit betekent dat, bij eenzelfde luchtconcentratie, de geïnhaleerde dosis voor de algemene bevolking bij een levensduur van 75 jaar een factor 5,1 groter is dan voor de werker gedurende 40 jaar.

De Gezondheidsraad (1995) heeft voor een aantal stoffen een zogenoemde HBC-OCR_V (Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Value) berekend. De HBC-OCR_V is de geschatte extra kankerincidentie bij een levenslange beroepsmatige blootstelling aan 1 mg/m^3 , zoals de UR de extra kankerincidentie is voor levenslange (24 uur/dag) blootstelling aan $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Voor levenslange continue blootstelling is het risico van de algemene bevolking bij blootstelling aan de HBC-OCR_V een factor 5,1 hoger dan voor werknemers. Om de UR (per $\mu\text{g/m}^3$) te berekenen uit de HBC-OCR_V (per mg/m^3), wordt de HBC-OCR_V vermenigvuldigd met $5,1 \times 10^{-3}$.

Het RIVM geeft risiconiveaus doorgaans aan als een concentratie die gepaard gaat met een verhoging van de kans op kanker met 1 op 1.000.000 per jaar blootstelling, ook wel uitgedrukt als 1 op 10.000 levenslang. Dit niveau wordt MTR genoemd. Het Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) is een factor 100 lager. De relatie tussen het MTR en de UR is als volgt: $\text{MTR (in } \mu\text{g/m}^3) \times \text{UR (per } \mu\text{g/m}^3) = 10^{-4}$.

14 Gebruikte afkortingen

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADI	Acceptable Daily Intake/Acceptabele Dagelijkse Inname
AEGL	Acute Exposure Guideline Level
AGS	Adviseur Gevaarlijke Stoffen
AGW	Alarmeringsgrenswaarde
AIHA	American Industrial Hygiene Association
ARDS	'Acute Respiratory Distress' Syndroom
CEEL	Community Emergency Exposure Limit
COT	Committee on Toxicology (van NRC)
CRP	Carcinogenic Risk Potency
CZS	Centrale ZenuwStelsel
DCMR	DCMR Milieudienst Rijnmond
DNEL	Derived No-Effect Level
DRCF	Dose-Rate Correction Factor
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ECHA	European Chemicals Agency
EEGL	Emergency Exposure Guidance Level
EEI	Emergency Exposure Indices
EEL	Emergency Exposure Limit
EFSA	European Food and Safety Authority
EPEL	Eenmalige Populatie Expositie Limiet
ERPG	Emergency Response Planning Guidelines
GAGS	Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen
GGD	Gemeentelijke GezondheidsDienst
GHOR	Geneeskundige HulpverleningsOrganisatie in de Regio
H-statement	Hazard statement
IBGS	Incidentbestrijding Gevaarlijke Stoffen
ICSC	International Chemical Safety Cards
IDLH	Immediately Dangerous to Life or Health
LBW	Levensbedreigende waarde
LC	Letale concentratie
LED ₁₀	De benedengrens ("Lower limit") van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval van een dosis die gepaard gaat met een extra tumorrisico van 10% (ED: Effective Dose; USEPA).
LEL	Lower Explosive Limit
LOA	Level of distinct Odour Awareness
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
MF	Modifying Factor
MMK	Medische Milieukunde
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NA	Niet Aanbevolen
NAC AEGL	National Advisory Committee on Acute Exposure Guideline Levels
NAS	National Academy of Sciences
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NR	Not Recommended

NRC	National Research Council
NVIC	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OT	Odour Threshold
PBK	Physiologically Based Kinetic
PoD	Point of Departure
ORA	Quantitative Risk Assessment
RD ₁₀	10% decrease in respiratory frequency
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
SMAC	Spacecraft Maximum Allowable Concentration
SOP	Standard Operating Procedures
STEL	Short-Term Exposure Limit
TCL	Toxische Concentratie Lucht
TDI	Tolerable Daily Intake
TLV	Threshold Limit Value
TSD	Technical Support Document
UR	Unit Risk
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risico
VRW	Voorlichtingsrichtwaarde
WHO	World Health Organisation

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag