

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8604

Geschatte huidtumor incidentie na blootstelling aan creosoot

2 december 2009

1. INLEIDING

Creosoot is een werkzame stof die geklasseerd is als zijnde een carcinogeen, cat. 2, R45 en wordt beschouwd als een *non-threshold* carcinogeen. Een klassieke risico-evaluatie kan dus niet uitgevoerd worden (vergelijking blootstellingsniveau met A(O)EL).

In het *Assessment report* voor creosoot uitgevoerd door Zweden in het kader van het herzieningsprogramma van de werkzame stoffen (Richtlijn 98/8/EG) werd echter een kwantitatieve risicokarakterisering uitgevoerd.

In deze kwantitatieve benadering werd er een *Assessment Factor* (AF) van 25.000 en een *Margin Of Exposure* (MOE) van 25.000 voorgesteld in plaats van de klassieke 100 gebruikt voor de meeste stoffen.

Vraag is of deze veiligheidsmarges als voldoende adequaat kunnen beschouwd worden.

Bij toepassing van deze veiligheidsmarge (AF=25.000) werd een *Derived Minimal Effect Level* (DMEL) berekend wat overeenkomt met een risiconiveau 10^{-5} voor arbeiders (1 arbeider/100.000 zal theoretisch gezien kanker ontwikkelen bij blootstelling aan creosoot gedurende de volledige arbeidsloopbaan) en 10^{-6} voor het grote publiek.

Creosoot wordt in het kader van de houtverduurzaming (PT 8) enkel door professionele gebruikers aangewend (impregnatie onder druk in gesloten containers).

Aangezien blootstelling aan creosoot hoofdzakelijk beperkt zal blijven tot de professionele toepasser en de blootstelling van het grote publiek verwaarloosbaar is, is de rapporteur lidstaat van oordeel dat een risiconiveau 10^{-5} voldoende laag is om een uitspraak te doen over de aanvaardbaarheid van het risico.

Naar aanleiding van de laatste *Competent Authority Meeting* (CA-meeting, 2009) werd evenwel een discussie gevoerd over de aanvaardbaarheid van deze waarden. De lidstaten worden hieromtrent nu om een opinie gevraagd:

- Aanvaardbaarheid AF's en MOE's ?
- Risiconiveau 10^{-5} voldoende laag ?
- Verschil in AF tussen werkers en grote publiek aanvaardbaar?

Om op de vraag te kunnen antwoorden werd er een *ad hoc* werkgroep opgericht, bestaande uit deskundigen in de disciplines: toxicologie, arbeidsgeneesheer en blootstelling.

2. ADVIES

Creosoot is een genotoxisch carcinogeen, waarvoor geen drempeldosis kan bepaald worden.

Naar aanleiding van het bestuderen van twee benaderingen (systemische en lokale) is het risico voor de werknemer onaanvaardbaar.

Eenzijds wordt de beoordeling van het kankerrisico door gebruik te maken van de *Margin Of Exposure* (MOE) door verschillende internationale organisaties erkend. De MOE is de verhouding tussen een referentiedosis (hier de T_{25} , dosis die een tumorincidentie van 25% veroorzaakt in een carcinogenesestudie) en de geschatte blootstelling van de werker. Een verhouding van minstens 25.000× of 250.000× wordt gewoonlijk als aanvaardbaar beschouwd, aangezien het theoretische kankerrisico dan 10^{-5} of 10^{-6} bedraagt.

Indien de HGR rekening houdt met de maximale blootstellingswaarden bekomen in de studies representatief voor de Europese situatie, dan wordt in de meeste blootstellingsscenario's een MOE van meer dan 25.000 bekomen, behalve in één geval, waar de MOE ongeveer 10.000 bedraagt.

Indien men een MOE van 250.000× hanteert dan wordt het risico onaanvaardbaar aangezien in de Europese studies deze MOE slechts in de helft van de blootstellingsscenario's bereikt werd.

In een tweede benadering van de risico-evaluatie hield de HGR bij de beoordeling enkel rekening met de externe dosis, en werd de dermale absorptie van 10% niet in rekening gebracht. Deze benadering werd gesuggereerd door het feit dat de risico-evaluatie betrekking heeft op huidtumoren (niet-systemisch effect) en dat het in deze context wenselijk is rekening te houden met de reële locale dosis ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ huid). Er werd een lineaire lage-dosis extrapolatie uitgevoerd op basis van de dosis-respons curve, en de theoretisch verwachte tumorincidentie werd berekend voor de maximale blootstellingswaarden in de gerapporteerde blootstellingsstudies. De geschatte tumorincidentie bij de arbeiders is dan van de grootte-orde van 10^{-4} voor de toepassers, en varieert van 2×10^{-5} tot 2×10^{-3} voor de *downstream user*. De HGR concludeert dat een dergelijke verwachte tumorincidentie onaanvaardbaar hoog is.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

AF	<i>Assessment Factor</i>
AOEL	<i>Acceptable Operator Exposure Level</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
MOE	<i>Margin of Exposure</i>
DMEL	<i>Derived Minimal effect level</i>
w.s.	Werkzame stof
PT8	Product type 8
LOD	Limit of Detection
BaP	benzo(a)pyreen
b.w/d	body weight /dag
CAR	<i>Competent Authority Report</i>
RMS	<i>Rapporteur Member State</i>
CA-meeting	<i>Competent Authority Meeting</i>
Carc	Carcinogeen
Repr	Reprotoxisch
PAK's	Polyaromatische koolwaterstoffen
PPE	<i>Personal protection equipment</i>

3.1 Methodologie

Het advies berust op de publicaties uit de literatuur alsmede op de door de betrokken firma's verstrekte studies (*Regulatory Studies*).

3.2 Uitwerking

Een dossier werd bij de Europese Commissie ingediend met de vraag voor opname in bijlage I van RL 98/8/EG voor de werkzame stof CREOSOOT (CAS Nr. 8001-58-9). De werkzame stof (w.s.) werd op EU-vlak beoordeeld en gerapporteerd door lidstaat Zweden. De “*Competent Authority Report*” (CA-meeting, 2009) werd reeds in twee technical meetings door de lidstaten beoordeeld.

De gevraagde toepassing is houtverduurzaming (PT 8) enkel door professionele gebruikers (impregnatie onder druk in gesloten containers). Blootstelling kan geschieden voornamelijk via dermale weg tijdens het laden en lossen van houten materiaal. Secundair kunnen arbeiders ook via dermale weg blootgesteld worden door het werken met het behandeld hout.

De huidige indeling van de stof volgens RL 67/548/EEG is Carc. Cat.2, R45. De rapporterende lidstaat stelt bovendien bijkomende indeling voor:

Repr. Cat 2, R60 (kan de vruchtbaarheid schaden)

Repr. Cat 3, R63 (mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind)

R38 (irriterend voor de huid)

R36 (irriterend voor de ogen)

R43 (kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid).

3.2.1 Identiteit van de werkzame stof

De werkzame stof (w.s) is in feite een mengsel van polyaromatische koolwaterstoffen (PAK's), waarvan een honderdtal geïdentificeerd zijn.

In de specificatie (standaard EN 13991) wordt aangegeven dat de merkerstof benzo[a]pyreen (BaP) aan minder dan 50 ppm (0,005%) mag voorkomen. In de verklaring van de samenstelling is het gehalte aan BaP in het EU-creosoot onder de detectielimiet (LOD), i.e. 50 ppm, terwijl andere types creosoot (“US-creosoot”) een BaP gehalte hebben van 0,291-0,293% (ongeveer 3000 ppm).

3.2.2 Toxicologisch profiel

■ In de subchronische toxiciteitstesten (90d) werden NOAEL's gedetecteerd van 22-25 mg/m³ (inhalatie) en 400 mg/kg b.w./d (dermaal). De sleutelstudie voor teratogeniteit is een studie op konijnen waar creosoot oraal werd toegediend met de laagste NOAEL-waarde (embryotoxiciteit) van 9 mg/kg b.w./d (LOAEL= 75 mg/kg bw/d). In een twee-generatiestudie (eveneens oraal) werd een parentale en pup NOAEL vastgesteld aan 25 mg/kg b.w./d (LOAEL= 75 mg/kg b.w./d).

■ De meeste van de stoffen in creosoot zijn notoir genotoxisch en/of carcinogeen. In het EU-dossier is de w.s. positief in de *in-vitro* genotoxiciteitstesten (Ames-test en mutatietest in L5178Y zoogdiercellen, +S9), maar negatief *in-vivo* (micronucleustest in de muis beenmergcellen en dominant lethalentest). RMS oordeelt dat verschillende types creosoot echter een verschillend resultaat zouden kunnen geven, gelet op de variaties in mengselsamenstelling. De experts van de HGR besluiten dus dat de *in-vivo* genotoxiciteit op basis van de voorliggende gegevens niet kan uitgesloten worden. Dit wordt bevestigd door de resultaten in de carcinogeniteitstest (zie verder).

■ De carcinogeniteit werd enkel getest op één diersoort (muis, 18 maand) via dermale weg (Fhl, 1997). Twee batches, gekenmerkt door een verschillend gehalte aan BaP, werden getest, een batch aan 10 ppm en een aan 271 ppm (de specificatie in het EU-dossier is creosoot met minder dan 50 ppm BaP).

De uitkomst was in beide gevallen dat creosoot carcinogeen was voor de huid, met een significante en dosis-gerelateerde toename van huidtumoren:

Tabel 1: Carcinogeniteitstudie bij de muis via dermale weg in aanwezigheid van verschillende BaP-gehaltenes.

Dosis	ctr1	ctr 2	CTP1 (10 ppm BaP)				CTP2 (270 ppm BaP)				BaP
			0.3	1	3	9	0.1	0.3	1	3	
Creosoot (mg)	0	0	0.3	1	3	9	0.1	0.3	1	3	0.0075
BaP (µg)	0	0	0.003	0.010	0.030	0.090	0.027	0.080	0.270	0.800	7.5
Huidtumoren totaal	(1)*	0	0	0	1	2	1	3	9	23	47
%	0	0	0	0	2	3	2	5	15	37	76
Maligne tumoren	0	0	0	0	1	0	1	1	3	16	32
%	0	0	0	0	2	0	2	2	5	26	52
Benigne tumoren	(1)*	0	0	0	0	2	0	2	6	7	15
%	0	0	0	0	0	3	0	3	10	11	24
Huidtumoren totaal per µg BaP					33	22	33	38	33	29	6

Aantal onderzochte dieren: 62/dosis (hoogste dosis 9 mg creosoot in CTP2 niet evalueerbaar, studie voortijdig afgebroken wegens verhogen van mortaliteit); *haemangioma (Ctr: controle; CTP: *Creosote Tar Product*)

Men kan besluiten dat zowel in de behandelde groep met laag (CTP1) als hoog (CTP2) BaP gehalte de incidentie van huidtumoren (*squamous cell papilloma and carcinoma*) verhoogd is. Er is geen NOAEL in de CTP2 groep. Het feit dat in de CTP1-groep een schijnbare dosis zonder effect wordt waargenomen werd door de RMS niet weerhouden. Er wordt opgemerkt dat de LOD voor BaP 50 ppm bedraagt (vermeld in de sectie fysische chemie), dus is de waarde van 10 ppm niet geverifieerd (onduidelijk in het dossier).

Op basis van de cijfers werd een T_{25} -waarde berekend (dosis die 25% tumoren veroorzaakt). De exacte berekeningswijze is niet in de CAR terug te vinden, maar RMS verwijst naar een eerder gepubliceerd rapport (EC, 1999). De bekomen waarde was 13 µg BaP/kg b.w./d; op basis van een gehalte aan 10 ppm BaP in de geteste creosoot, komt dit overeen met 1300 mg creosoot/kg b.w./d.

Er is geen carcinogenese NOAEL en uit het carcinogeen vermogen van creosoot blijkt dat op basis van het gehalte aan BaP, er ongeveer 5× meer tumoren werden geïnduceerd in het mengsel dan verwacht kon worden o.b.v. BaP alleen (in de CTP2 studie is het aantal huidtumoren gemiddeld 33 per µg BaP, terwijl dit slechts 6 per µg BaP is wanneer enkel BaP wordt toegepast). De HGR kan besluiten dat nog andere stoffen in het mengsel mogelijks verantwoordelijk zijn voor het carcinogeen vermogen.

De RMS besluit dat het kritisch eindpunt voor creosoot de verhoogde incidentie aan huidkankers is bij de muis na dermale toediening. Kennelijk is op Europees niveau aanvaard dat er geen orale noch inhalatiestudie nodig was en dat een studie op een tweede diersoort ook onnodig was. De risicobeoordeling steunt dus op één carcinogenese studie bij de muis, via één expositieweg (weliswaar de meest relevante dermale weg). Gezien het genotoxisch carcinogeen karakter van creosoot is er dus onzekerheid over de werkelijke drempel.

Het werkingsmechanisme van de carcinogeniteit van creosoot werd niet verder onderzocht in bijkomende studies. Gezien het genotoxisch potentieel van de afzonderlijke componenten mag redelijkerwijs verwacht worden dat dit laatste de basis vormt voor de waargenomen huidkankers.

■ Medische surveillance en epidemiologische gegevens

In de CAR wordt een (beperkt) overzicht gegeven van een aantal epidemiologische studies, waarbij de RMS zelf aangeeft dat die moeilijk interpreteerbaar zijn. De resultaten zijn tegenstrijdig, waarbij sommige studies wel maar een aantal andere geen bewijs leveren voor een relatie tussen het voorkomen van tumoren en de werk-gerelateerde blootstelling aan creosoot. In een publicatie, geciteerd in de CAR (The Sapphire Group, 2004), die een overzicht geeft van verschillende studies, werd geschat dat het occupationeel kankerrisico tussen 10^{-6} en 10^{-4} zou liggen. De 95^{ste} percentiel geeft waarden liggend tussen 1,5 en $3,1 \times 10^{-4}$. Alhoewel die waarden reden geven tot bezorgdheid, blijft de RMS van mening dat "overall, the body of epidemiological

data does not indicate an apparent elevated cancer risk for Creosote workers". De HGR is van oordeel dat dit besluit betwistbaar is.

3.2.3 Bepaling van een referentiedosis

A) In de EU *peer review* werd besloten dat de vaststelling van een AOEL onmogelijk was, daar in de carcinogenesestudie geen dosis zonder effect kon worden waargenomen.

Daarom hanteert de EU het concept van *Margin Of Exposure* (MOE), die het quotiënt is van een referentiewaarde en het verwachte blootstellingsniveau. Een vergelijkbare benadering bestaat in het definiëren van een DMEL (*Derived Minimal Effect Level*).

In de MOE-benadering wordt de *Assessment Factor* (AF) dan zo gekozen dat het risiconiveau aanvaardbaar is. In de CAR wordt het risiconiveau van 10^{-5} aanvaardbaar geacht voor arbeiders, en 10^{-6} voor het grote publiek. Die methodologie werd teruggevonden in verschillende referenties (Barlow et al., 2006; EC, 2000; EC, 2009; EFSA, 2004) en kan in principe dan ook aanvaard worden.

In de CAR werd uitgegaan van de T_{25} als *Point Of Departure*, wat bijgevolg een MOE impliceert van $25.000 \times$ (risico 10^{-5}) of $250.000 \times$ (risico 10^{-6}).

De waarde van 1.300 mg/kg b.w./d (zie hierboven) werd in de EU-evaluatie gedeeld door een factor 5, wegens het $5 \times$ groter carcinogeen vermogen van creosoot t.o.v. BaP zelf:

$1.300 \div 5 = 260$ mg/kg b.w./d. Men kan zich de vraag stellen of die correctie moest gebeuren, aangezien de studie gevoerd is op creosoot zelf.

Vervolgens werd gecorrigeerd voor de extrapolatie van blootstellingsfrequentie in de studie (2d/week) t.o.v. die in de gewone werkweek (5d/week), voor het aantal uur blootgesteld (24u/dag in de studie t.o.v. 3u/d in een impregnatie-installatie), voor het verschil in totale duur van behandeling (levenslang in de muis-studie, vergelijkbaar met gemiddeld 75 levensjaren bij de mens, t.o.v. 40 professionele werkjaren van een arbeider). Tenslotte wordt ook nog gecorrigeerd voor het feit dat de totale blootstelling in één jaar 52 weken bedroeg, t.o.v. 48 weken/jaar voor de arbeider.

Deze correctiefactoren zijn in lijn met de richtlijnen die gehanteerd worden door de *Risk Assessment* werkgroep voor bestaande chemische stoffen (EC, 2000).

In totaal wordt dus vermenigvuldigd met een factor $2/5 \times 24/3 \times 75/40 \times 52/48 = 6,5$ wat leidt tot een gecorrigeerde T_{25} -waarde voor de arbeider van $260 \times 6,5 = \underline{1.690 \text{ mg/kg b.w./d.}}$

B) In een volledig andere benadering, heeft de HGR besloten om de dosis *niet* systemisch uit te drukken (in mg/kg b.w./d), maar de externe dosis ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{d}$) als metriek te nemen.

Het gaat immers om huidtumoren waarvoor de externe dosis waarschijnlijk geschikter is.

Op die manier is het mogelijk een dosis-effect curve op te stellen. Uit die curve kan men dan een lage-dosis extrapolatie uitvoeren waarbij uit de blootstellingswaarden berekend kan worden welke de theoretische tumorincidentie zal zijn. De externe dosis werd vermenigvuldigd met een factor $6,5 \times$, zodanig dat de dosissen toegepast op de muis gecorrigeerd worden voor de blootstellingsduurtijden en -frequenties die relevant zijn voor de arbeider (op dezelfde manier als bij de vorige methode).

Om de robuustheid van de gegevens te verhogen werden ook de twee hoogste dosissen uit het eerste experiment (CTP1) in de dosis-respons curve gevoegd (dit beïnvloedt echter geenszins de helling noch de r^2 -waarde van de dosis-respons curve):

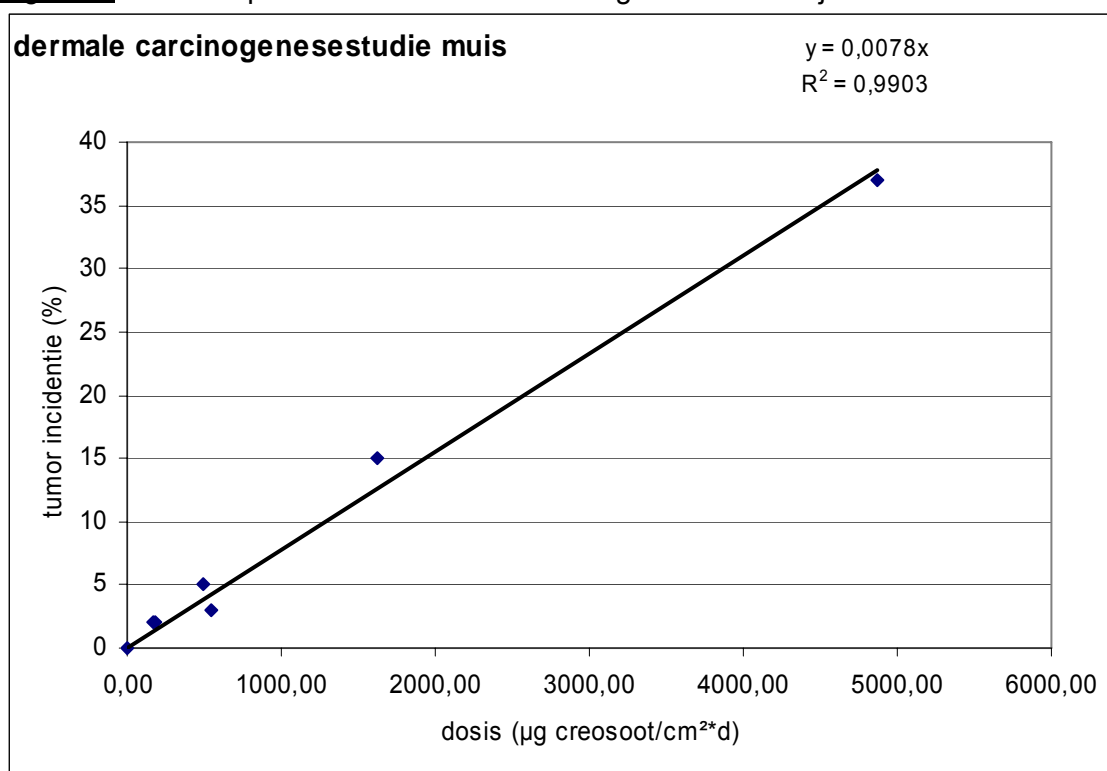
Tabel 2. Dermale carcinogeniteitstudie bij de muis

Dosis Creosoot $\mu\text{g}/\text{muis}$	¹ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	² ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{d}$)	%
0	0	0,00	0
100	25	162,50	2
111*	27,75	180,38	2
300	75	487,50	5
333*	83,25	541,13	3
1000	250	1625,00	15
3000	750	4875,00	37

¹: $4\text{ cm}^2/\text{muis}$; ²: rekening houdend met conversiefactor van $6,5\times$, om de verschillende blootstellingcondities in de muiscarcinogenesestudie en relevante blootstellingssituatie bij de mens te kunnen vergelijken. *: voor de twee dosissen uit de CTP1-studie, 111 en 333 $\mu\text{g}/\text{muis}$, werd rekening gehouden met de $27\times$ lagere concentratie aan BaP.

Voor creosoot vindt men aldus volgende dosis-effect curve:

Figuur 1. Dosis-respons curve: dermale carcinogeniteitstudie bij de muis



3.2.4 Schatting van de blootstelling

Er werden verschillende blootstellingsstudies uitgevoerd.

■ Blootstelling van de toepassers:

Twee van de studies (FIOH, 2008, 4 operatoren en Van Rooij et al., 1993, 10 operatoren) zijn volgens de RMS representatief voor de Europese toepassingscondities. Een Amerikaanse studie (Bookbinder, 2001, 25 operatoren) liet hogere blootstellingswaarden zien, maar is volgens de RMS niet representatief voor de Europese situatie. Er wordt niet uitgebreid ingegaan op de reden waarom de Europese waarden meer gewicht zouden moeten krijgen dan de Amerikaanse, maar er mag opgemerkt worden dat de studies uitgevoerd zijn met het "US-creosoot" type, dat niet representatief is voor de w.s. die in de EU op de markt wordt gebracht. Redenen die door RMS worden aangehaald: het lager aantal cylinders per site in Europa (1-2) vergeleken met de US (4-5), en de lagere graad van persoonlijke bescherming op de US sites.

De blootstelling van de operator werd gemeten op de impregnatie sites.

■ Blootstelling van de “*downstream-users*” (Mäkelä, 2008): het betreft een studie met 3 arbeiders, die taken uitvoerden met behandelde telefoonpalen.

Het aantal personen in de blootstellingsstudies (behalve de US-studie) is relatief beperkt. Het is duidelijk dat daarom, bij de risico-beoordeling, gebruik moet worden gemaakt van de maximale waarden.

Samenvattend hebben we volgende gegevens (resultaten uit het EU-evaluatierapport):

Tabel 3. Dermale blootstelling van operatoren en « *downstream-users* » uitgedrukt in µg/kg b.w./d

Studie	#	Dermale blootstelling ¹ (µg/kg bw/d)	
		ranges	gemiddelden
FIOH (2008)	4	1,5-136	40-57
Van Rooij et al (1993)	10	17-190 (w PPE) 20-623 (w/o PPE)	63 210
Bookbinder (2001)	25	site A: 95-2.311 site B: 14-141 site C: 64-4.980 site D: 40-2.560	
Mäkelä (2008) ²	1	26-37	
	1	11-17	
	1	1.410-2.000	

#: aantal personen gemonitord;

¹: berekend o.b.v. de concentratie pyreen (3% in EU- en 6% in US creosoot);

²: de eerste waarde: gebruik van chemisch-resistente overall; tweede waarde: normale overall
US studie (gearceerd) niet weerhouden door de RMS

Tabel 4. Dermale blootstelling van operatoren en « *downstream-users* » uitgedrukt in µg/cm²

Studie	#	Dermale blootstelling ¹ (µg/cm ²)	
		ranges	gemiddelden
FIOH (2008)	4	0,02-1,767	0,738
Van Rooij et al (1993)	10	- -	1-1,33 (w PPE) 2,73 (w/o PPE)
Bookbinder (2001)	25	site A: 3-55 site B: 0,35-4,2 site C: 2,4-400 site D: 0,6-200	
Mäkelä (2008)	1	0,483	
(<i>maximale waarden</i>)	1	0,213	
	1	26	

#: aantal personen gemonitord; -: geen waarden in het EU-rapport

¹: Creosoot concentratie berekend o.b.v. de concentratie pyreen (3% in EU- en 6% in US creosoot);

US studie (gearceerd) niet weerhouden door de RMS

3.2.5. Overzicht van de potentiële blootstelling van de operator en de arbeider, en bepaling van de MOE of van de geschatte tumorincidentie op basis van de blootstellingswaarden

■ In een eerste benadering werd de MOE bepaald t.o.v. de T₂₅

In de Belgische evaluatie werden de MOE's berekend, rekening houdend met de maximale blootstellingswaarden.

Zoals hierboven beschreven wordt voor de carcinogeniteit geen NOAEL vastgesteld en vergeleekt men de blootstelling in een aantal scenario's met een T₂₅-waarde, waarbij de MOE minstens 25.000 moet bedragen.

In onze analyse werd enkel rekening gehouden met de maximale blootstellingswaarden in de type-scenario's voor de arbeider en de "downstream user", wat vergeleken wordt met de berekende T₂₅-waarde (1.690 mg/kg b.w./d).

Tabel 5. Overzicht van de potentiële blootstelling van de operator en de arbeider en bepaling van de MOE of de geschatte tumorincidentie op basis van de blootstellingswaarden.

Scenario	Blootstelling (µg/kg b.w./d)		MOE
	Zonder chemisch resistente overall	Met chemisch resistente overall	
<i>Management operator (who exhibited the highest exposure in the FIOH study). Changed the creosote buggy wheels and replaced a creosote cylinder door gasket</i>	13,6	n.a.	124.265
<i>Worker (who exhibited the second highest exposure value next to the MO in the FIOH study). Unloading/loading and changing of the cylinders, repair and maintenance</i>	5,6		301.786
<i>Worker (who exhibited the highest exposure value in the Van Rooij study). Controlling the process, transport of the wood into and out of the cylinder on rail trucks, opening and closing the covers of the cylinder.</i>	62,3		27.127
		19	88.947
<i>Pole installers; furnishing of poles</i>	3,7		456.756
		2,6	650.000
<i>Pole installers; installing of conductors</i>	1,7		994.117
		1,1	1.536.363
<i>Pole installers; installation of a separator</i>	200		8.450
		141	11.985

Voor de dermale blootstelling werd de dermale absorptiewaarde van 10% gebruikt

■ Anderzijds kan de risico-beoordeling ook gebeuren door enkel rekening te houden met de externe blootstellingswaarden in µg/cm², dus niet omgezet in systemische dosis (µg/kg b.w./d). Hier wordt dan gebruik gemaakt van het tumorigeen vermogen van creosoot (waarde in µg creosoot/cm²/d × 0.0078); in de berekening werd rekening gehouden met de maximale waarde als worst-case.

Tabel 6. Risico-evaluatie rekening houdend met de externe blootstellingswaarden.

	Dermale blootstelling (µg/cm ²)	Theoretisch verwachte tumorincidentie (in %)
toepassers: (FIOH, 2008)	1,767	0,0138
(Van Rooij et al, 1993)	1,33 (+ PPE)	0,0104
	2,730 (- PPE)	0,0213
"downstream-users": (Mäkelä, 2008)	0,483	0,0038
	0,213	0,0017
	26	0,2028

Besluit:

1. Op basis van de door de RMS geleverde resultaten van de blootstelling was de MOE t.o.v. de T₂₅ in de meeste gevallen hoger dan 25.000 en in de helft van de gevallen hoger dan 250.000. Enkel in één scenario bij een arbeider heeft men een veiligheidsmarge van ongeveer 10.000. De blootstellingswaarden van de Amerikaanse studie werden niet in beschouwing genomen in de finale EU-evaluatie. Indien men de maximale waarden neemt die op de 4 sites van de Bookbinder studie werden gemeten (2.311, 141, 4.980, 2.560 µg/kg b.w./d), dan varieert de veiligheidsmarge

t.o.v. de T_{25} van 11.986 tot 339, wat boven de aanvaardbare limiet ligt. Anderzijds is het wel zo dat de US-cresoot een hogere fractie carcinogene stoffen bevat. Het gehalte BaP in de US-cresoot is 60× hoger dan in de EU-cresoot. Indien met deze factor gecorrigeerd zou worden (om rekening te houden met een 60× hogere blootstelling die niet relevant is in de Europese context), dan varieert de MOE t.o.v. de T_{25} van 719.160 tot 20.340, wat de Europese MOE benadert. Er mag opgemerkt worden dat de carcinogeniteit van het cresoot ook door andere stoffen kan gedragen worden, maar dit verandert wellicht weinig aan de kwantitatieve risico-beoordeling.

2. In de tweede benadering werd de theoretische tumorincidentie bepaald door een lage-dosis extrapolatie uit te voeren op basis van de dosis-respons curve. De Europese blootstellingswaarden werden gebruikt en de dermale absorptiewaarde van 10% werd hier niet in rekening gebracht. Voor de toepassers variëren de geschatte *worst-case* tumorincidenties van 0,01 tot 0,02%. Voor de “*downstream users*” variëren de schattingen van 0,002 tot 0,2%. Dit wil dus zeggen dat het theoretisch kankerrisico voor de toepasser ongeveer van de grootte-orde van $1-2 \times 10^{-4}$ zou zijn. Bij de “*downstream-users*” varieert het geschatte kankerrisico van 2×10^{-5} tot 2×10^{-3} .

De HGR besluit dan dat de theoretisch verhoogde kankerincidentie bij in een Europese context relevante blootstellingswaarden aan cresoot niet aanvaardbaar is.

4. REFERENTIES

- Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, Bridges JW, Busk L, Dybing E, et al. Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. Food Chem Toxicol 2006; 44(10):1636-50.
- Bookbinder MG. Assessment of potential creosote inhalation and dermal exposure associated with pressure-treatment of wood with creosote. American Agricultural Services (AAS), Inc., Cary, NC, USA US study: No. AA990308. 2001
- CA-meeting Competent Authority Report, Work Programme for Review of Active Substances in Biocidal Products. Pursuant to Council Directive 98/8/EC : Creosote (PT8), Document 1. Evaluation Report. Draft October 2007, final draft April 2009.
- EC-European Commission. Opinion (revised) on Cancer risk to consumers from Creosote containing less than 50 ppm benzo-[a]-pyrene and/or from wood treated with such Creosote and estimation of respective magnitude expressed at the 8th CSTE plenary meeting. Brussel: 1999
- EC-European Commission. Guidelines for quantitative risk characterisation of non-threshold carcinogens in the framework of existing chemicals following Council Regulation (EEC) 793/93. Commission Working Group on the Technical Meetings for Risk Assessment for existing substances. : 2000
- EC - European Commission. Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. DG SANCO, 2009
- EFSA - European Food Safety Authority Scientific Committee. Draft Opinion on a harmonised approach for risk assessment of compounds which are both genotoxic and carcinogenic: 2005 EFSA-Q-2004-020
- FhI - Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research. Dermal Carcinogenicity study of two Coal Tar Products (CTP) by chronic epicutaneous application in male CD-1 mice (78 weeks). Final Report, Hannover, 1997 (sponsored by the International Tar Association, ITA)
- FIOH - Finnish Institute of Occupational Health. Creosote exposure at the Höljäkkä Oy 2008 (*reference cited in Doc II-B, risk assessment, final draft april 2009*).
- Mäkelä P. Committee for Risk Assessment started to lay bases for ECHA's scientific opinions: 2008 (*reference cited without title in Doc II-B, risk assessment, final draft april 2009*).

- The Sapphire Group, Cancer risk assessment for creosote wood treating workers., (submitted to Antimicrobials Division Office of Pesticide Programs and Toxic Substances (OPPTS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. by Creosote Council III/USA) 2004
- van Rooij JGM et al. Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: Differences between anatomical sites and individuals.. J. Toxicol. Environ. Health, 38, 355-368, 1993.