

**Comments on DECOS draft document on occupational exposure
during iron and steel founding**

**By: Crystal Forester, Research Chemist, NIOSH/National Personal
Protective Technology Laboratory and Tabatha L. Barber, Associate
Service Fellow, NIOSH/Health Effects Laboratory Division
1095 Willowdale Road, Morgantown, WV 26505**

PAGE & LINE	COMMENT
General Comments	The Committee's recommendations are appropriate and agree with IARC recommendations of carcinogenicity.
	Because of the complex mixed matrix, few studies exist to provide an overall assessment of the relationship of the process to human exposure. However, several studies of individual compound toxicity, mutagenicity, and carcinogenicity are found in the literature.
	Consider including an addendum listing the products from the process and genotoxic and carcinogenicity classifications for each, if available.
Specific Comments	
Page 3, lines 8 and 15	In vitro needs to be italicized.
Page 6, line 21	Instead of "substance," define the term more specifically. There are multiple substances involved in the toxicity of iron and steel founding. It may be best to introduce that the emissions materials are not being evaluated individually at this point.
Page 13, lines 16-19	Suggest expanding the list of applications to give a better perspective to the public. Additionally, include for comparison the estimated number of exposed workers between the number of operations and plants in the Netherlands versus worldwide, if this information is available.
Page 14, lines 1-11	These sections are worded in exactly the same way. Are there any combined studies of emissions products that would qualify for reference for this document?
Page 15, line 4	In vitro needs to be italicized.
Page 16, lines 6 and 11	In vitro needs to be italicized.
Page 17, line 7	It is unclear why benzo(a)pyrene was used as a marker and the relevance to genotoxicity. Also, HPRT needs to be defined.

Page 19, line 18	Add the main points of Singh et al. (2018) or omit if the study results are unclear and do not aid in the overall argument for carcinogenesis. Also, add to the literature search: Jeong, I., Ryu, I., Kim, B., Park, I., Wong, J., Kim, E., Kim, I., Roh, J. [2013]. Two cases of lung cancer in foundry workers. Ann Occup Environ Med 25(1):16.
Page 20, lines 27-29	Did the presented studies take into account pre-existing co-morbidities? If not, this should be noted in addition to the already mentioned notes on smoking.
Page 21, lines 13-14	Several studies in annexes D, E, and F were not adjusted for co-morbidities or smoking. Suggest adding a line to this effect in this section or separating by reference, which are and which are not.
Page 21, line 21	Shvedova et al. [2008]. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. https://doi.org/10.1152/ajplung.90287.2008 This study shows the applicability of aspiration in toxicological comparative studies in animal models. It is recommended to include it. It is also recommended to include the tumour data for the mentioned animal study as no other studies have been reported as available. Furthermore, a statement should be added that while the emissions as a whole have limited animal data, individual emission types have been studied extensively in animal models.

The Health Council of The Netherlands
PO Box 16052
NL-2500 BB The Hague
The Netherlands

Contact:
Elke Radtke
Phone +49 211 6871-290
E-Mail: elke.radtke@caef.eu

14 February 2019

Public Draft:

Occupational exposure during iron and steel founding

Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity

Wijzigingsdatum: Tuesday 13 November 2018

18-76-OCR public draft classification iron and steel founding 2018

Statement

We decisively reject the recommendation to classify the exposure during iron and steel founding generally as both germ cell mutagen cat. 2 and carcinogenic cat. 1A.

In the EU, no methodology is established to classify exposure as a whole. The classification of dangerous substances is based on determined criteria according to the Regulation (EC) No 1272/2008 on the classification, labelling and packaging of substances and mixtures.

The recommended classifications of this public draft do not reflect the types of exposures, the very different agents that may lead to a risk of developing cancer, the protective measures, the significantly decreased cases of silicosis or lung cancer in the European foundry industry and other crucial factors.

We note there are a lot of references to studies performed in places outside of the EU such as Korea, which are widely known not to have anywhere near the same level of exposure controls or health monitoring of employees compared to the EU. A lot of these countries have never undertaken studies to find less harmful resins, binders and other chemistry, nor taken control of issues such as RCS or RCF which the EU and especially NEPSI have done. This should be raising therefore the differences between countries as being a significant factor in the exposure levels of employees in the first place. The overseas countries do not have bodies such as ECHA or SCOEL and therefore may not have established similar OELs to the workplace with the intent on protecting the health and lives of workers exposure to harmful substances.

CAEF The European
Foundry Association
c/o BDG
Hansaallee 203
40549 Düsseldorf
Germany
www.caef.eu

DE 119 355 552
St.-Nr. 103-5920-1789

The fact the public draft has only one study that meets the reliable factor of 1 and that relates to a study in Korea is disturbing. Some of the quoted studies have a factor of 4 but the ones rated as 2 have concerns raised about them in the scoring criteria. The EU has taken greater strides than many other countries throughout the world, so we fail to see the relevance to the European foundry industry workers of the health of those in Korea or China.

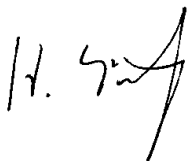
Furthermore, the average date of the studies from this research are 1996 with the oldest being 1976. 47 of the reports are older than 2000 and some of them looking at the titles are more about how to analyse data and report it, than it is to actually seeing a problem.

Already in 1987, IARC identified iron and steel foundries as industries where there is an increased risk of lung cancer in particular. But there have been remarkable changes in the understanding of health risks in the years since that assessment was made, added to the changing face of the industry at the same period, coupled to far greater controls imposed on all foundries, both for health and environmental concerns.

Gradually, all exposure in the foundry industry has been reduced and is today much lower than that which possibly caused lung cancer before 1987. For example, there are no silicosis cases in recent years established in Sweden, which is a clear signal that even for the risk of lung cancer from exposure to silica has been eliminated. In the UK as well as in Germany less than 20 people have been diagnosed with silicosis in the past 8 years. No lung cancer cases.

It is well-known that individual substances within the emissions in foundries give rise to concern. Therefore foundry particulate fume for many years has been subject to continuously lowered OELs and related controlling measures.

Given the work about to start on the Best Available Techniques for the foundry industry (SF BREF) and the ongoing work with SCOEL and ECHA on SVHC's plus what has already been enacted into EU legislation via regulations and directives – in the end this public draft does not add any beneficial findings to protect people from harmful exposure in the workplace but blaming an industry irresponsibly.



Heiko Lickfett
Secretary General

CAEF is the umbrella organisation of the national European foundry associations. The organisation, founded in 1953, has 22 European member states and works to promote the economic, technical, legal and social interests of the European foundry industry.

Gezondheidsraad
t.a.v mevr. dr. J.M. Rijnkels
Subcie Classificatie carcinogene stoffen
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Nederland

Datum: 5 april 2019
Onderwerp: Reactie Tata Steel – Rapport “Occupational exposure during iron and steel founding”

Geachte mevrouw Rijnkels,

In november 2018 is Tata Steel IJmuiden (TSIJ) geattendeerd op de publicatie van het concept rapport van de Gezondheidsraad met als titel “Occupational exposure during iron and steel founding”. Wij maken graag gebruik van de mogelijkheid om hier op te reageren.

Het rapport is in de Engelse taal geschreven. De titel “Iron and steel *founding*” zou kunnen suggereren dat het betrekking heeft op processen die ook bij TSIJ plaatsvinden. Het betreft hier echter een specifiek proces dat nader beschreven staat in de BREF Smitheries and Foundries Industry. Het continu gieten (van plakken) bij TSIJ wordt in een andere BREF beschreven, namelijk de BREF Production of Iron and Steel (BREF I&S). Hier heet het gieten van ijzer en staal, “Iron and steel *casting*”. In de milieuvergunning van TSIJ wordt gerefereerd aan de BREF I&S.

Met andere woorden, het beschreven proces met de geadviseerde classificatie in het rapport is niet van toepassing op het proces ijzer en staal gieten van TSIJ. Aangezien dit tot verwarring zou kunnen leiden, vragen wij u om het onderscheid in founding versus casting helder te omschrijven.

Overigens hebben wij fundamentele vragen ten aanzien van de wetenschappelijke onderbouwing en de conclusies van het rapport van de Gezondheidsraad. Met name de classificatie van een geheel proces zonder benoeming van de specifieke stoffen, wordt door ons als ongewenst beschouwd.

Tevens ontvangt u een separate brief van meerdere branchepartijen - FME, Metaalunie, VNMI, AVNeG, MGB - uit de metaalsector. In deze brief wordt verwezen naar twee reviews van twee onafhankelijke bureaus, Crisilab en Caesar Consult. Als Tata Steel IJmuiden onderschrijven wij de bevindingen van de betreffende experts.

Uiteraard kunt u ons contacten als u een nadere toelichting zou willen.

Hoogachtend,



T.J. Henrar
Directievoorzitter
Tata Steel Nederland

De Gezondheidsraad
T.a.v. mevrouw dr. J.M. Rijnkels
Postbus 16052
2500 BB Den Haag

Ref: 2019.04.05/JKL/CH
Nieuwegein, 5 april 2019

Betreft: commentaar op conceptrapport (OCR)

Geachte mevrouw Rijnkels,

Wij vinden gezondheid van onze medewerkers zeer belangrijk. Als werkgevers streven wij daarom naar meer en beter inzicht in de risico's die onze medewerkers lopen en daarmee naar een steeds effectievere bescherming van onze medewerkers. In dat kader kijken wij naar het onderzoek van de Gezondheidsraad. De impact van rapporten van de Gezondheidsraad kan groot zijn en moeten daarom wetenschappelijk onderbouwd en van hoge kwaliteit zijn. Met deze brief bieden wij u ons commentaar aan op het openbaar conceptrapport (OCR) "Occupational exposure during iron and steel founding", gebaseerd op de volgende twee bijgesloten reviews van:

1. prof. Dr. Ira Helsloot en dr. C. Hanekamp van Crisislab
2. dr. Joost G.M. van Rooij van Caesar Consult.

Beide reviews dient u als onlosmakelijk onderdeel van deze brief te beschouwen.

Ons commentaar op het OCR

Op basis van de twee reviews concluderen wij dat dit OCR de toets der kritiek niet kan doorstaan. De wetenschappelijke onderbouwing is onvoldoende. Dit blijkt onder andere uit:

- onduidelijke werkwijze;
- onvoldoende correctie in de gebruikte studies voor roken;
- beoordeling van de ontwikkelingen in de tijd ontbreken;
- conclusies over carcinogeniteit en mutageniteit van het *gehele* gietproces zijn voorbarig.

Verdere toelichting op deze punten vindt u in de twee reviews. Door de onvoldoende kwaliteit van het OCR leidt niet alleen het ministerie van SZW, als opdrachtgever, en de Gezondheidsraad reputatieschade maar ook de gieterijsector. De sector zou voor hoge kosten komen te staan zonder dat daar vanuit gezondheidsoogpunt noodzaak toe is, omdat ten onrechte wordt geconcludeerd dat het gietproces carcinogeen en mutageen is.

Verzoek

Op grond van het voorgaande zijn wij van mening dat het OCR in de huidige vorm niet geschikt is voor publicatie en dient te worden ingetrokken.

Graag ontvangen wij een gemotiveerde schriftelijke reactie op deze brief.

-2-

Wij zijn graag bereid tot het beantwoorden van vragen of een gedachtewisseling over de standpunten die worden ingenomen. Wij vernemen graag van u wanneer dit kan plaatsvinden.

Een kopie van deze brief hebben wij naar het ministerie van SZW gestuurd.

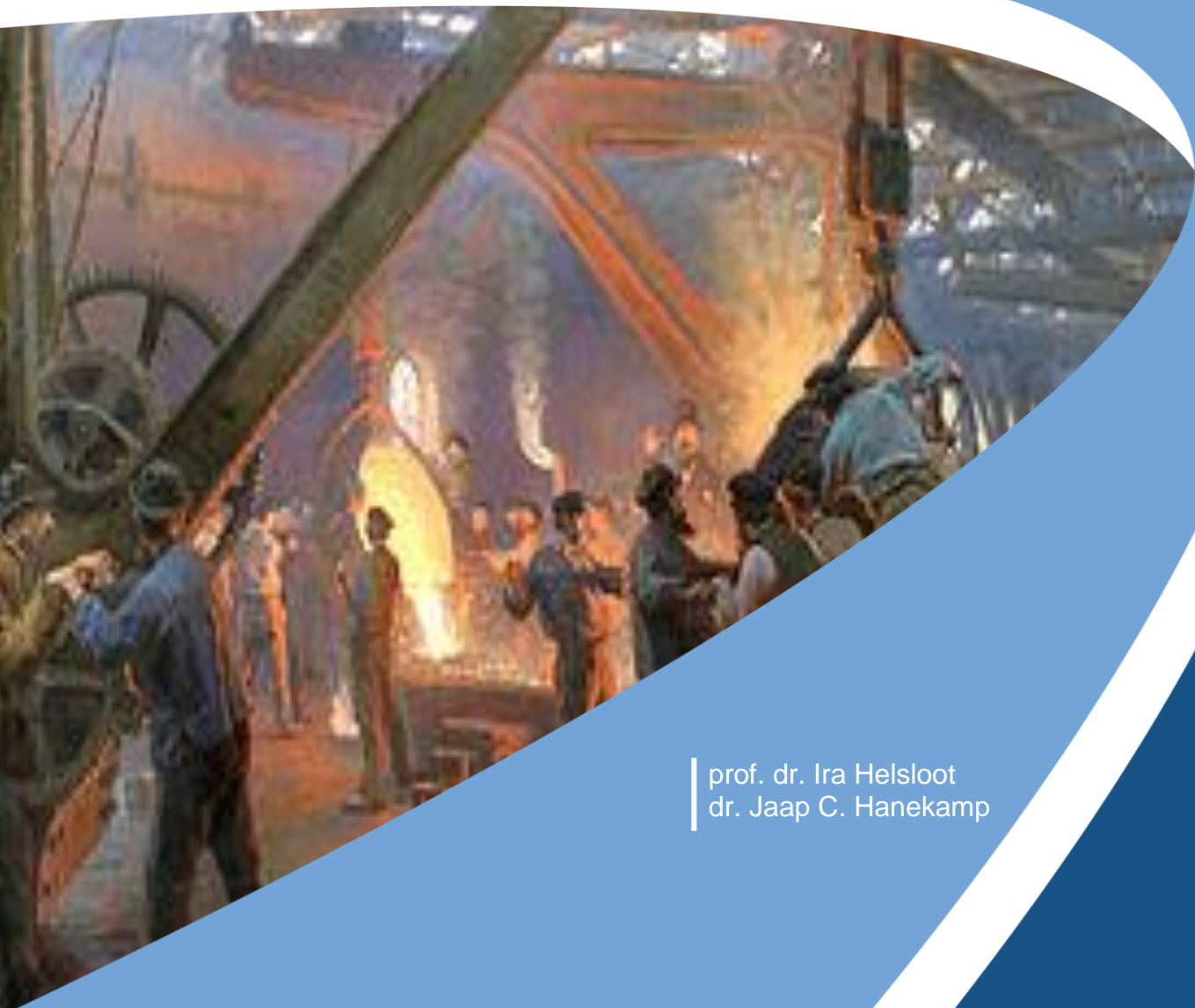
Hoogachtend mede namens,
AVNeG - Algemene Vereniging van Nederlandse Gieterijen
VNMI - Vereniging Nederlandse Metallurgische Industrie
MGB - Metaal Gieterij Bedrijven


Jos Kleiboer,
Directeur beleid, Koninklijke Metaalunie

Bijlage 1: Review Crisislab
Bijlage 2: Review Caesar Consult

C.c. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Reviewing 'Occupational exposure during iron and steel founding' by the Health Council of the Netherlands



prof. dr. Ira Helsloot
dr. Jaap C. Hanekamp

Abstract

This short commentary provides a review of the draft assessment of the Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety of *The Health Council of the Netherlands* that occupational exposure during iron and steel founding may be carcinogenic and genotoxic.

We argue that the assessment is inadequate. For one, no analytical frame work is presented in which the assessment is done. Also, the bulk of the literature comprises of epidemiological studies that by and large did not take into account smoking habits, which is known for its carcinogenic and genotoxic effects related to many different chemicals found in tobacco smoke.

Keywords: iron founding, carcinogenicity, genotoxicity, mutagenicity

Authors: Prof. dr. Ira Helsloot¹, Jaap C. Hanekamp^{2a,b}

¹ Radboud University Nijmegen and Crisislab, i.helsloot@crisislab.nl

^{2a} Science Department, University College Roosevelt, P.O. Box 94, 4330 AB Middelburg, the Netherlands.

^b Environmental Health Sciences, University of Massachusetts Amherst, USA, j.hanekamp@ucr.nl, hjaap@xs4all.nl.

1. Introduction

The Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety of *The Health Council of the Netherlands*, henceforth referred to as the Subcommittee, assessed whether occupational exposure during iron and steel founding may induce genotoxic effects and may cause cancer. Their report is now in the review phase and Crisislab was asked to assess their work, which is based on available scientific literature.

The following literature was taken into account by the Subcommittee: literature on genotoxicity as in mutagenicity *in vitro* (8 articles); genotoxicity in humans as gene mutation essays (1 study), other genotoxic tests (3 studies), DNA adduct formation (4 studies). The Subcommittee considered 37 epidemiological studies of various kinds.

On the available data, the Subcommittee recommends “classifying occupational exposure during iron and steel founding as a germ cell mutagen in category 2 (“Substances which cause concern for humans owing to the possibility that they may induce heritable mutations in the germ cells of humans”). The mutagenicity is caused by a stochastic genotoxic mechanism. The committee concludes that exposure during iron and steel founding is carcinogenic to humans, and recommends classifying the exposure in category 1A (“known to have carcinogenic potential for humans”).”

2. Categorising chemicals

The Health Council of the Netherlands states in their report ‘Guideline to the classification of carcinogenic compounds’ (2010) that category 1A contain compounds that are known to be carcinogenic to man. This is defined as a “compound is classified as “carcinogenic to man” if there is sufficient evidence from epidemiological studies to support the existence of a causal relationship between human exposure and the development of cancer in those who were exposed to the compound in question. In addition, there is likely to be a causal relationship between exposure and effect. In some cases, a compound for which there is only limited evidence from epidemiological studies to support a relationship between exposure and the development of cancer can still be placed in this category if the studies in question are complemented by sufficient evidence from animal studies to establish the existence of such a relationship.” (p. 30)

Regulation (EC) No 1272/2008 reserves category 2 of hazard categories for germ cell mutagens, comprising of 4 categories 1, 1A, 1B, and 2, for those substances that cause concern for humans owing to the possibility that they may induce heritable mutations in the germ cells of humans. This category 2 classification based on: (i) positive evidence obtained from experiments in mammals and/or (ii) in some cases from *in vitro* experiments obtained from somatic cell mutagenicity tests *in vivo*, in mammals or other *in vivo* somatic cell genotoxicity tests which are supported by positive results from *in vitro*

mutagenicity assays. Substances which are positive in *in vitro* mammalian mutagenicity assays, and which also show chemical structure activity relationship to known germ cell mutagens, shall be considered for classification as Category 2 mutagens.

3. Analysis - epidemiology

First we will reflect on the epidemiological studies discussed by the Subcommittee.

Our central observation is that all 4 meta-analyses the Subcommittee reports on do not consider smoking habits. Overall, 20 of the 37 epidemiological studies do not adjust for smoking, which makes their results difficult if not impossible to interpret. Interestingly, one of the 4 meta-analyses (again, not reporting on smoking habits) remarks that no associations were found between PAH (polycyclic aromatic hydrocarbons) exposure and lymphatic and haematopoietic neoplasms (Alicandro *et al.*, 2016).

Looking more precise into the literature gathered by the Subcommittee, we find several inconsistencies between the interpretation by the subcommittee and what the literature actually says:

- Gibson *et al.* (1977) is reported as having found a “positive association with lung cancer” for foundry workers. However, the authors reported a “serious drawback” as to the “lack of smoking histories in the groups”. The “only relevant data available was a random sample of 100 foundry workers, taken in 1976. showing that 58% smoked cigarettes”, whereas “foundry group consisted of those who had worked at least five years in the foundry over their employment prior to 1967 (439 men)”. This is important, as a ten year difference between the sampling of smoking in 1976 and the analysis of the foundry group earlier than 1967 most likely will result in an underestimation of the influence of smoking. Smoking among men declined considerably in the second half of the 20th century (CDC, 1999).
- Becher *et al.* (1989) is reported as having found a “positive association for lung cancer in longest exposed worker population”. Becher *et al.* however, showed no such thing. They found “tobacco smoking ... to be the strongest risk factor, with “relative risks” obviously increasing “with the amount of cigarette consumption”. Becher *et al.*'s calculated excess relative risks remain small with only >30 years of foundry work calculated to be above 2 (2.66), which is considerably smaller than the relative risks of smoking.
- Austin *et al.* (1997) is reported as having found a “positive association with lung cancer in workers handling material”, as remarked by the Committee. However, Austin *et al.* in fact report that “there is a tendency toward positive findings for lung cancer among foundry workers, but the excesses are only small to moderate. The studies did not adjust for potential confounding by the single most important cause of lung cancer, cigarette smoking. Thus, some of the excess lung cancer may be attributable to an increased prevalence of cigarette use among foundry workers.” In line therewith, Moulin *et al.*, in their large study, reported that their “study failed to detect any

relationship between lung cancer and exposure to iron, chromium, nickel and/or their compounds." The relative risk for exposure to PAH was calculated by Moulin *et al.* to be 1.46.

Some of the literature gathered by the Subcommittee clearly states that no significant or even positive effects of foundry work were found. Firth *et al.* (1999) found that "small increases in risk for several causes of death among foundry and heavy engineering workers; however, these increases were small and the possible effects of smoking and other lifestyle factors could not be excluded." Hoshuyama *et al.* (2006) found a healthy worker effect in their large retrospective study. They do report a positive association with lung cancer when combined PAH-exposure with dusts. However, as Hoshuyama *et al.* did not correct for smoking, this result is difficult to interpret, as PAH is found abundantly in cigarette smoke (see e.g. Vu *et al.*, 2015).

In our view therefore the Subcommittee rightly reports on the 26 cohort studies that the "majority of the studies did not find associations between the cumulative exposure and cancer mortality." (p. 20). Moreover, "in most cohort studies data on smoking habits were not collected or reported". (p. 19) Also, actual exposure to workers was never measured in the considered studies; even data on exposure levels to which the workers might have been exposed is missing in most studies.

The Subcommittee reports on the 7 case-control studies that "workers' exposure is assessed by job titles, work areas and duration of employment, rather than by measuring exposure levels." (p. 20) This is misleading, as in none of the studies considered actual exposure is measured. Moreover, in 2 studies "no associations were found for lung cancer or bladder cancer and working in iron and steel foundries." (p. 20)

Overviewing the Subcommittee's work on these studies, it is surprising that no formal risk assessment framework is offered. No methodology is utilised other than a summarising of studies which, as we have shown, in some cases lack precision, followed by an expert judgement that, overall, these studies show a genotoxic effect. The scientific validity of this inference is questionable.

We observe one other flaw in all studies. In none of the studies, exposure to workers is actually measured, making reported associations inherently weak. This flaw is the more serious because the studies therefore give no insight in the effects of the present-day exposure of Dutch foundry workers that is arguably lower than the exposure to all kind of substances decades ago.

Overall, we would like to point to the fact that epidemiological data are fraught with imprecisions and 'controlling' for covariates is notoriously difficult and always incomplete. In this specific case, as said, smoking, as an important variable, is in the majority of studies not taken into consideration. Generally, epidemiological reported

associations can never be considered as proof of causation (Briggs, 2016). This general principle alone stands in stark contrast with the Committee's decision to rank "exposure during iron and steel founding" as "known to have carcinogenic potential for humans" (p. 7). This decision clearly cannot be defended based on the studies considered.

4. Analysis – animal and cell studies

Here we will reflect on the cell and animal studies discussed by the Subcommittee. Humfrey *et al.* (1996), the only known animal study, carried out an animal experiment on the carcinogenicity of extracts of aerosols collected from the emission of iron and steel founding. The Subcommittee, however, noted that the chosen exposure route is irrelevant for the human situation.

On the subject of genotoxicity (Annex B), the Subcommittee summarises 8 *in vitro* mutagenicity studies. All are Ames tests. Four of these 8 studies reported no data on cytotoxicity, which makes these studies difficult to interpret. One study, not part of the 4 previously mentioned, used urinary samples from Canadian steel foundry workers to test for reverse mutations (Ames). However, the results focus on smoking habits, making the results difficult to interpret. Humfrey *et al.* (1996) does not present results on positive and negative controls and reports no data on their statistical analysis. Overall, all 8 studies have methodological or reporting flaws that make them less than suitable for interpretation of their data.

On the subject of other genotoxicity testing in humans (Annex C), Perera *et al.* (1994), for instance, studied benzo[a]pyrene (B[a]P) exposure in workers in an iron foundry and DNA mutations. B[a]P is a well-known carcinogen from the group of PAHs found in foods and cigarette smoke. No significant mutations were found. Kubiak *et al.* (1999) compared frequencies of micronuclei (MN; a biomarker of chromosome breakage and/or whole chromosome loss) in cytokinesis-blocked lymphocytes between high- and low-exposure steel foundry workers and found no significant difference. Two other studies generally lacked data to interpret the results properly.

On DNA-adduct formation, 4 papers are summarised, on which the Committee remarks that "moderate to clear increases in DNA-adduct formation was observed, in two of these studies reaching statistical significance." (p. 17) However, all these studies are small, that is a small numbers of workers were sampled for blood cells. Two studies did not include a reference group, and showed considerable individual variability. Also, the Committee did not consider smoking as a source of PAH-adducts beyond these 4 studies. For instance, Reddy *et al.* (1991) in Table 1 show no difference between DNA-adduct of smokers and non-smokers, which seems unlikely (see e.g. Godschalk *et al.*, 1998). Also, DAN-adduct formation is not as such indicative of mutagenicity. Kobets and Williams (2019) remark that "not every chemical adduct produced in DNA is potentially miscoding, since some are formed at sites on bases that are not involved in base pairing. Also, not every interaction

with DNA involves a susceptible site for mutation in critical genes. ... Additionally, adduct levels at 1 in 10^9 nucleotides, which represents about 12 adducts per somatic cell, are extremely small compared to that of endogenous DNA lesions per cell, estimated to be in the order of 10^4 to 10^6 per cell, much of which is oxidative damage resulting from cellular metabolism, e.g., ROS.”

Overviewing the Committee’s work on animal and cell studies, it is, again, surprising that no formal risk assessment is offered. No methodology is utilised here other than a summarising of studies followed by an expert judgement.

It might therefore come as a surprise that the Committee “recommends classifying exposure during iron and steel founding as a germ cell mutagen in category 2 (“Substances which cause concern for humans owing to the possibility that they may induce heritable mutations in the germ cells of humans”).” This in fact is the lowest (weakest) class in the ‘Hazard categories for germ cell mutagens’ as found in Regulation (EC) No 1272/2008 (p. 101). Parenthetically, this hazard classification does not contain a category for chemicals for which insufficient evidence is available (see The Health Council of the Netherlands, 2010, p. 29, 30) such as is the case here, we would argue. The recommended hazard classification 2 does not amount to an actual understanding of the risks involved (see e.g. Boobis *et al.*, 2016).

5. Conclusions

The above leaves no other conclusion than that the draft-study of the Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety of *The Health Council of the Netherlands* that occupational exposure during iron and steel founding may induce genotoxic effects is seriously flawed in its assessment.

We find that this assessment is inadequate as it is to a large extent based on epidemiological studies that generally did not take into account smoking habits, which is known for its carcinogenic and genotoxic effects related to many different chemicals found in tobacco smoke. In the same vein, no analytical frame work is presented that explains why the Subcommittee does not come the conclusion from the cell and animal studies that no hard indication is present that the exposure induces heritable mutations in the germ cells of humans.

We propose that new epidemiological studies should be undertaken that relate actual measured exposure levels of foundry workers and genotoxic and mutagenic effects, under the condition that new, carefully formulated, *in vitro* studies bear out inducible heritable mutations.

References

- Alicandro G, Rota M, Boffetta P, La Vecchia C. 2016. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lymphatic and hematopoietic neoplasms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Archives of Toxicology* 90(11): 2643–2656.
- Austin H, Delzell E, Lally C, Rotimi C, Oestenstad K. 1997. A case-control study of lung cancer at a foundry and two engine plants. *American Journal of Industrial Medicine* 31:414–421.
- Boobis, A.R., Cohen, S.M., Dellarco, V.L., Doe, J.E., Fenner-Crisp, P.A., Moretto, A., Pastoor, T.P., Schoeny, R.S., Seed, J.G. and Wolf, D.C., 2016. Classification schemes for carcinogenicity based on hazard- identification have become outmoded and serve neither science nor society. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 82:158–166.
- Briggs, W., 2016. *Uncertainty – The soul of modelling, probability and statistics*. Springer, Switzerland.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1999. Achievements in Public Health, 1900-1999: Tobacco Use -- United States, 1900-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 48(43): 986–993. See <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a2.htm> (last accessed on the 18th of February 2019).
- Firth HM, Elwood JM, Cox B, Herbison GP. 1999. Historical cohort study of a New Zealand foundry and heavy engineering plant. *Occupational and Environmental Medicine* 56(2): 134–138.
- Gibson E, Martin R, Lockington J. 1977. Lung cancer mortality in a steel foundry. *Journal of Occupational Medicine* 19: 807–812.
- Godschalk RW, Maas LM, Van Zandwijk N, van 't Veer LJ, Breedijk A, Borm PJ, *et al.* 1998. Differences in aromatic-DNA adduct levels between alveolar macrophages and subpopulations of white blood cells from smokers. *Carcinogenesis* 19(5): 819–825.
- Humfrey C, Levy L, Faux S. 1996. Potential Carcinogenicity of foundry fumes: a comparative In Vivo-In Vitro study. *Food Chemistry and Toxicology* 34: 1103–1111.
- The Health Council of the Netherlands, Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 2010. *Guideline to the classification of carcinogenic compounds. Guide for classifying compounds in terms of their carcinogenic properties, and for assessing their genotoxicity*. Report No. A10/07E, The Hague.
- Hoshuyama T, Pan G, Tanaka C, Feng Y, Yu L, Liu T, *et al.* 2006. Mortality of iron-steel workers in Anshan, China: a retrospective cohort study. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 12(3): 193–202.
- Kobets, T., Williams, G.M. 2019. Review of the evidence for thresholds for DNA-Reactive and epigenetic experimental chemical carcinogens. *Chemico-Biological Interactions* doi.org/ 10.1016/j.cbi.2018.11.011.

- Kubiak R, Belowski J, Szczeklik J, Smolik E, Mielzynska D, Baj M, *et al.* 1999. Biomarkers of carcinogenesis in humans exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Research* 445: 175–180.
- Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananche B, Marquis N, Fevotte J, *et al.* 2000. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73(3): 171–180.
- Perera F, Dickey C, Santella R, O'Neill J, Albertini R, Ottman R, *et al.* 1994. Carcinogen-DNA adducts and gene mutation in foundry workers with low-level exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* 15: 2905–2910.
- Reddy M, Hemminki K, Randerath K. 1991. Postlabeling analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cells of foundry workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 34: 177–185.
- Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. 2008. *Official Journal of the European Union* L 353: 1–1355.
- Vu, A. T., Taylor, K. M., Holman, M. R., Ding, Y. S., Hearn, B., & Watson, C. H. (2015). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Mainstream Smoke of Popular U.S. Cigarettes. *Chemical Research in Toxicology* 28(8): 1616–1626.

Koninklijke Metaalunie en FME

p/a Zilverstraat 69
2718 RP Zoetermeer

Datum: 1 april 2019
Van: dr. J.G.M. van Rooij
Uw referentie: uw email bericht van 5 december 2018
Onze referentie: projectnummer 2019.001 (voorstel 2018-11-29)
Betreft: Review concept Gezondheidsraadrapport *Occupational exposure during iron and steel founding – Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity* (13 november 2018)

Geachte heer K. Halm en J. van de Werken,

Dank voor het toesturen van concept Gezondheidsraadrapport *Occupational exposure during iron and steel founding – Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity* (conceptversie 013 november 2018).

U vraagt mij op basis van mijn kennis van de toxicologie en arbeidshygiëne, een reactie te geven op dit concept Gezondheidsraadrapport.

Mijn reactie vindt u in de bijlage. Indien u nog vragen of opmerkingen heeft kunt u mij bereiken op 024-3528840.

Met vriendelijke groet,
Caesar Consult



dr. Joost G.M. van Rooij
toxicoloog / arbeidshygiënist

Caesar Consult Nijmegen

Postbus 31070 6503 CB Nijmegen NL
T +31 24 3528840
info@caesar-consult.nl www.caesar-consult.nl



1. Inleiding

In november 2018 heeft de *Subcommissie Classificatie kankerverwekkende stoffen*, een subcommissie van de vaste commissie *Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen* (GBBS) van de Gezondheidsraad, een conceptrapport opgesteld over de carcinogeniteit en genotoxiciteit van beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten (13 nov 2018)¹.

Deze subcommissie komt in haar conceptrapport tot de volgende twee aanbevelingen/conclusies (letterlijke citaten):

- "Op basis van de beschikbare gegevens beveelt de commissie aan om de beroepsmatige blootstelling tijdens ijzer en staalgieten te classificeren als mutageen in geslachtscellen in categorie 2 ("Stof die reden geeft tot bezorgdheid voor de mens omdat zij mogelijk erfelijke mutaties bij de geslachtscellen van mensen veroorzaakt"). De mutageniteit wordt veroorzaakt door een stochastisch genotoxisch werkmechanisme."
- "De commissie concludeert dat beroepsmatige blootstelling aan de uitstoot van stoffen tijdens ijzer- en staalgieten kankerverwekkend is voor de mens, en beveelt aan deze blootstelling in categorie 1A ("stof is kankerverwekkend voor de mens") te classificeren".

Dit advies heeft mogelijk grote consequenties voor de gieterijsector. Koninklijke Metaalunie en Vereniging FME heeft dr. Joost van Rooij, toxicoloog/arbeidshygiënist bij Caesar Consult Nijmegen gevraagd om een kritische review van dit concept Gezondheidsraadrapport uit te voeren.

2. Doel

Kritische beoordeling van de bevindingen van de Gezondheidsraad in haar conceptrapport "*Occupational exposure during iron and steel founding – Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity*" (nov 2018).

3. Aanpak

De review omvat het gedetailleerd doornemen van het conceptrapport met speciale aandacht voor de werkwijze van de commissie, de inventarisatie en verwerking van de actuele en beschikbare toxicologische en epidemiologische gegevens, de selectie van de kritische studie(s), de kwaliteit van de geselecteerde kritische studie(s), en de interpretatie van de geselecteerde onderzoeksgegevens. Tevens is getoetst of de classificaties zijn uitgevoerd conform de CLP verordening(EU) 1272/2008.

4. Expertise

De review is uitgevoerd door dr. Joost van Rooij. Hij is een EUROTOX geregistreerd toxicoloog en werkzaam bij Caesar Consult in Nijmegen. Meer informatie over Caesar Consult vindt u op www.caesar-consult.nl. De classificatie van de emissie op basis van CLP-criteria is beoordeeld door drs O. Jongerius. Hij is REACH en CLP-deskundige en werkzaam bij Jongerius Consult BV. Meer informatie over Jongerius Consult BV staat op www.jongeriusconsult.com

¹ Gezondheidsraad (DECOS). Occupational exposure during iron and steel founding – Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on Classifying carcinogenic substances of DECOS, Den Haag, draft version, 13 November 2018).

5. Bevindingen

Bij de bestudering van het Gezondheidsraad rapport blijkt dat de *Subcommissie Classificatie kankerverwekkende stoffen* van de vaste Commissie GBBS een aantal aannames doet, keuzes maakt en conclusies trekt, die van grote invloed zijn op de conclusies en aanbevelingen, maar die naar mijn mening onvoldoende worden onderbouwd met wetenschappelijke gegevens of niet worden ondersteund door Europese wetgeving (CLP verordening). Daarnaast zijn er aanmerkingen te maken op het verzoek van de Minister van SZW, de werkwijze van de subcommissie en het nut van een dergelijke beoordeling voor de sector en de Nederlandse beroepsbevolking

Deze review richt zich op de volgende aspecten:

- (1) Verzoek van Minister
- (2) Werkwijze van de subcommissie
- (3) Beoordeling van emissies die ontstaan bij het ijzer- en staalgieterijproces
- (4) Beoordeling van ontwikkelingen in de tijd ontbreekt
- (5) Selectie, representativiteit en kwaliteit van de kritische studies
- (6) Zorg over juiste toepassing van CLP-verordening.

5.1 Verzoek van de Minister

De adviesaanvraag waarin het verzoek van de Minister van Sociale zaken en Werkgelegenheid (SZW) wordt toegelicht ontbreekt in het rapport. Al wordt in de Engelstalige samenvatting wel gesuggereerd dat deze als Annex A is bijgevoegd. Dat is niet het geval. Annex A geeft een samenvatting van de IARC-evaluatie uit 2012.

Dat de adviesaanvraag ontbreekt in het conceptrapport is relevant want het verzoek van de Minister van SZW is op zijn minst opmerkelijk. Volgens de subcommissie heeft de Minister van SZW haar verzocht om te beoordelen of 'beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten een genotoxisch effect heeft en tot kanker kan leiden' (pagina 4 van draft).

Waarom is dit verzoek van de Minister opmerkelijk?

Het is nog niet zolang geleden, in 2012, dat International Agency for Research on Cancer (IARC) een uitgebreide beoordeling van de genotoxiciteit en carcinogeniteit als gevolg van *occupational exposures during iron and steel founding* heeft uitgevoerd.² De IARC concludeerde in 2012: "Occupational exposures during iron and steel founding are carcinogenic to humans (Group 1)".

Als de Minister zou twijfelen over de inhoud van dit IARC-rapport dan is diens verzoek misschien begrijpelijk. Echter de subcommissie van de Gezondheidsraad heeft de inhoud van dit IARC-rapport niet kritisch beoordeeld. Sterker nog, de subcommissie van de Gezondheidsraad beschouwt de rapporten van IARC als startpunt voor haar eigen evaluaties. De subcommissie van de Gezondheidsraad formuleert het zo:

"The starting points of the committees' reports are, if possible, the monographs of the international Agency for Research on Cancer (IARC)."

Zijn er sinds 2012 dan misschien nieuwe belangrijke publicaties over de genotoxiciteit of carcinogeniteit verschenen die tot ander inzichten of conclusies kunnen leiden, dan die van IARC in 2012? Nee, ook dat is

² IARC (2012). Chemical agents and related occupations - Volume 100 F - A review of human carcinogens. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Lyon France, 2012.

niet het geval. Zie hiervoor de door de Gezondheidsraad gebruikte studies, zoals zijn samengevat in de bijlagen van het Gezondheidsraad-rapport:

- *Annex B: Genotoxicity: mutagenicity in vitro*: alle genoemde zijn gepubliceerd tussen 1980 en 1996, dus ruim vóór 2012.
- *Annex C: Genotoxicity in humans*: alle genoemde studies zijn gepubliceerd tussen 1986 en 1999, dus ruim vóór 2012.
- *Annex D: Epidemiology: meta analyses*: wel enkele meta-analyses van na 2012, echter deze recentere meta-analyses zijn voornamelijk gebaseerd op cohort-studies van ruim voor 2012. Bovendien leiden deze recentere meta-analyses niet tot ander inzichten en/of conclusies dan die van IARC in 2012.
- *Annex E: Epidemiology: cohort studies*: het overgrote deel van de geëvalueerde studies is gepubliceerd vóór 2012, met uitzondering van een studie bij Koreaanse ijzer- en staalgieterijen (Yoon end Ahn, 2014)) en een studie Zweedse ijzergieterijen (Westberg et al, 2013 en Andersson et al. , 2013). Ook deze recente cohort-studies leiden niet tot ander inzichten en/of conclusies dan die van IARC in 2012.

De verzoek van de Minister of beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten een genotoxisch effect heeft en tot kanker kan leiden, zou begrijpelijk zijn als de Minister daaraan had toegevoegd wat dan een veilige grenswaarde zou zijn om de kans op kanker in deze sector in voldoende mate te beperken. Het lijkt erop dat de Minister dit niet heeft gevraagd, immers in het rapport van de Gezondheidsraad wordt met geen woord gerept over een gezondheidkundige advies- of grenswaarde voor emissies die vrijkomen tijdens ijzer- en staalgieten. Tevens geeft het rapport van de Gezondheidsraadrapport, evenals overigens de IARC evaluatie uit 2012, geen duidelijkheid over wat nu de kritische stoffen/agentia zijn die verantwoordelijk zijn voor de verhoogde kans op kanker.

Het is derhalve onduidelijk waarom de Minister van SZW aan de Gezondheidsraad heeft gevraagd om te beoordelen of beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten een genotoxisch effect heeft en tot kanker kan leiden. Nu zit de sector opgescheept met een rapport dat geen nieuwe inzichten verschaft ten opzichte van de IARC-evaluatie van 2012 en dat bovendien geen handvatten biedt in de vorm van bijvoorbeeld advies- of grenswaarden waarmee de sector aan de slag kan om de risico's op kanker verder te beperken.

5.2 Werkwijze van de subcommissie

De werkwijze van de subcommissie is zeer summier beschreven: ze geeft aan dat ze de IARC- evaluatie uit 2012 als uitgangspunt neemt. Tevens wordt beschreven dat een zoekactie naar wetenschappelijke literatuur is uitgevoerd in een aantal online databases met een aantal (combinaties) van zoektermen. Niet duidelijk is of alle gevonden publicaties zijn opgenomen in de bijlagen. Ook is niet duidelijk op grond waarvan de relevante publicaties, die zijn opgenomen in de 'Summary and relevance of the provided information' secties in de hoofdtekst van het rapport (§ 7.1 en § 8.1), zijn geselecteerd. Ook de zin in § 1.3 *Data* waarin de Gezondheidsraad stelt: *'This means that the original sources of the studies, which are mentioned in the IARC-monograph, are reviewed only by the committee when these are considered most relevant in assessing the carcinogenicity and genotoxicity of the substance in question'* verschaft die duidelijkheid niet.

De subcommissie geeft een brede interpretatie aan het verzoek van de Minister om te beoordelen of beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten een genotoxisch effect heeft en tot kanker kan leiden. Ze beperkt zich niet alleen tot een beoordeling van vermeende genotoxiciteit en carcinogeniteit van beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten. Nee, de subcommissie gaat verder. Ze meent

deze beroepsmatige blootstelling ook te moeten classificeren. Dat doet ze conform de criteria voor classificatie zoals vastgelegd in Annex VI van de CLP-verordening (no. 1272/2008) zoals die in Europa wordt gehanteerd. Dat is opmerkelijk want deze CLP-verordening is bedoeld voor de classificatie van stoffen en niet voor de classificatie van beroepsmatige blootstellingen of processen (zie ook § 5.7).

Normaliter adviseert de *Subcommissie Classificatie kankerverwekkende stoffen*, de naam van de commissie zegt het al, over stoffen. Dat doet zij ten behoeve van het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid worden gehanteerd, zoals de lijst voor kankerverwekkende stoffen van SZW³. Dat ze nu beroepsmatige blootstellingen gaat classificeren zonder enige verwijzing naar het vermeende causale agens/agentia is opmerkelijk. De subcommissie geeft niet aan waarom ze overgaat tot het classificeren van beroepsmatige blootstellingen waarvan we reeds weten dat daarbij erkende kankerverwekkende stoffen (kunnen) vrijkomen. Het nut en de noodzaak hiervan is niet duidelijk. Bovendien wordt daarmee de werkljst van deze commissie eindeloos.

De subcommissie gebruik voor haar rapportage een format dat past bij opstellen van een gezondheidskundige advieswaarde van een stof waarbij zowel het gevaar (toxiciteit) als de blootstelling aan bod dienen te komen (risicobeoordeling van een stof). Dit rapportage-format lijkt minder geschikt voor de beoordeling van de genotoxiciteit/carcinogeniteit van ijzer- en staalgieten (hazard beoordeling van een proces):

- De titel van Hoofdstuk 2 *Identity of substance* is niet van toepassing en dekt niet de inhoud.
- In Hoofdstuk 3 *International classification* wordt evaluatie van genotoxiciteit/carcinogeniteit en classificatie van stoffen volgens CLP-verordening door elkaar gehaald.
- Hoofdstuk 4 *Monitoring* bevat geen relevante/actuele bevindingen en of resultaten die duidelijkheid verschaffen over de mate van beroepsmatige blootstellingen bij het ijzer en staalgieten, en de ontwikkeling in de tijd.
- Hoofdstuk 5 *Manufacture and uses* geeft slechts een zeer globale en korte beschrijving van het ijzer- en staalgietproces. Wat ontbreekt is een overzicht van de ontwikkelingen in het ijzer- en staalgietproces gericht op beperking van emissies en/of beroepsmatige blootstelling aan stoffen/dampen die kunnen vrijkomen
- Hoofdstuk 6 *Summary of toxicokinetics* is inderdaad moeilijk te vullen als je een beoordeling uitvoert van een proces waarbij zowel in plaats (welke processtap) als tijd (jaren '50 vorige eeuw in vergelijking met nu) zeer sterke variatie optreedt in zowel samenstelling als hoogte van de emissies of blootstellingen. Wat de subcommissie in dit hoofdstuk wel had kunnen toelichten/onderbouwen is haar stelling dat *'de mutageniteit wordt veroorzaakt door een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme'*. De subcommissie laat zich er overigens niet over uit of daarmee de vermeende carcinogeniteit ook wordt veroorzaakt door een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme. Dat laatste is voor de sector zeer relevant, want als ook de vermeende carcinogeniteit wordt veroorzaakt door een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, dan zal er moet worden gestreefd naar eliminatie van de bron, dan wel maximale beperking van de blootstelling ongeacht de economische kosten.

De werkwijze van de commissie is onvoldoende toegelicht. Ook de rapportage kan sterk worden verbeterd. De commissie zou er goed aan doen om de nut, noodzaak en beperkingen van dit rapport te verduidelijken.

³ De lijst van kankerverwekkende stoffen van SZW bevat momenteel ook een zes-tal 'kankerverwekkende processen'. Dit zijn echter allemaal processen met een verwijzing naar een stof of groep van stoffen die het kankerrisico verhogen. De Gezondheidsraad geeft in haar rapport geen verwijzing naar een stof of groep van stoffen

5.3 Beoordeling van emissies die ontstaan bij het ijzer- en staalgieterij proces

De commissie baseert haar conclusies en aanbevelingen op de wat zij noemt *'the emission of iron and steel founding. It concerns exposure to the whole emission'*. Ze stelt expliciet dat individuele componenten in deze emissie niet afzonderlijk worden geëvalueerd.

Dat is opmerkelijk want de commissie constateert zelf terecht dat er in de ijzer- en staalgieterijen sprake is van een zeer grote variatie in materialen en processen (zie § 2.2. *Composition of emission formed during iron and steel founding*). Dit resulteert, zo onderkent ook de commissie, in een beroepsmatige blootstelling die sterk varieert in samenstelling en fysische vorm (gassen, aerosolen en deeltjes).

Ter illustratie heb ik informatie over de complexe samenstelling van emissies bij ijzer- en staalgieten uit de beide IARC evaluaties (IARC, 1984 en IARC 2012) opgenomen in de bijlagen van dit rapport. Bijlage 1 geeft een overzicht van de stoffen en illustreert de complexiteit van de samenstelling van emissies die kunnen vrijkomen bij ijzer- en staalgieten. Bijlage 2 geeft een overzicht van de mate van blootstelling van een aantal van deze stoffen of stofgroepen, zoals: respirable stof en respirabel kwarts; methylisocyanaat, isocyanazuur en formaldehyde (zgn. binder compounds) en polycyclische aromatische koolwaterstoffen. Bijlage 2 laat tevens zien dat niet alleen de samenstelling maar ook de hoogte van de blootstelling sterk kan variëren. Hierbij spelen onder andere de functie van de werknemer, de afdeling/processtap en type gieterij een belangrijke rol.

Op basis van de sterke variatie in zowel de samenstelling van de emissies als de hoogte van blootstelling aan stoffen in het ijzer- en staalgieterijproces, kun je je afvragen wat de waarde is van dit advies en de conclusie dat *beroepsmatige blootstelling aan de uitstoot van stoffen tijdens het ijzer- en staalgieten kankerverwekkend is voor de mens*. Zo algemeen kan dat helemaal niet worden gesteld worden.

Immers, of een werknemer in een ijzer- of staalgieterij een verhoogd risico loopt op kanker wordt bepaald door de mate van blootstelling aan kankerverwekkende agentia die hij heeft ondergaan gedurende zijn werkzame leven in de gieterij. Hoe hoog die blootstelling is hangt af van diens functie, zijn taken, het type gieterij, het deelproces waarin hij werkzaam is, de specifieke werkomstandigheden tijdens zijn taken en het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.

5.4 Beoordeling van ontwikkelingen in de tijd ontbreekt

In het advies van de commissie wordt geen aandacht besteed aan ontwikkelingen in de aard en mate van blootstelling aan chemische stoffen in de ijzer- en staalgieterijsector die zich de afgelopen decennia hebben voorgedaan.

Het wordt benadrukt dat de conclusies over carcinogeniteit zijn gebaseerd op bevindingen van epidemiologische studies naar het vóórkomen van kanker bij werknemers van ijzer- en staalgieterijen, die hun blootstelling hebben ondergaan in, grofweg de jaren '40 – '90 van de vorige eeuw.

Op basis van de meest uitgebreide meta-analyse van epidemiologische studies, concludeert Rota et al. (2014) dat het relatief risico op longkankers afneemt in de epidemiologische studies die gepubliceerd zijn na 2000. Dit wekt de suggestie dat de associatie met longkanker aan het afnemen is in de tijd. Een dergelijke daling van het relatief risico rapporteert Rota et al. ook voor blaaskanker in epidemiologische studies van na 1990 (zie bijlage 3).

De afgelopen decennia heeft de gieterijbranche in Nederland veel geïnvesteerd in de verbetering van de veiligheid van de werkzaamheden en werkomgeving binnen de bedrijven. Het is aannemelijk dat daarmee ook de blootstelling aan carcinogene agentia is verlaagd en daarmee ook het risico op kanker.

Om dit aspect te verduidelijken adviseer ik de commissie om haar conclusie ten aanzien van de vermeende carcinogeniteit als volgt te herformuleren:

‘De commissie concludeert dat werknemers die in de jaren ’50 – ’90 van de vorige eeuw hebben gewerkt in de ijzer- en staalgieterijsector, een verhoogde kans hebben op kanker’

Dit past beter bij de bevindingen van de epidemiologische onderzoeken waarop deze conclusie is gebaseerd.

5.5 Selectie, representativiteit en kwaliteit van de kritische studies

5.5.1. Genotoxiciteit

Van alle door de commissie gereviewde *in-vitro* genotoxiciteitstudies (zie tabel 1 en 2 en annex B van het rapport) blijken er slechts een 3-tal te zijn uitgevoerd met een betrouwbaarheidsscore (*‘reliability’*) van 1 of 2. De overige studies zijn volgens de commissie van mindere kwaliteit qua design en/of uitvoering (*reliability* \geq 3). De *in-vitro* genotoxiciteitstudies met voldoende betrouwbaarheid betreft allemaal testen met samples van emissies afkomstig uit ijzergieterijen en niet uit staalgieterijen.

Mutageniteitstesten

Extracten van luchtmonsters genomen in de ademzone van werknemers in een tweetal ijzergieterijen blijken positief in de Salmonella Typhimurium TA98 en TA 100 bacteriën, maar alleen bij metabole activatie met zogenaamde S9 mix (Skytta et al. , 1980). In een andere studie (van Bryant and McCalla, 1982) bleken deze extracten alleen positief in de TA98 stam (zowel met als zonder metabole activatie) en negatief in de TA100 stam. De extracten van luchtmonsters uit de ‘casting area’ (vergelijking van 3 *binder systems*) bleken allen positief in zowel TA98 als TA 100, zowel met als zonder metabole activatie (Humfrey et al, 1996). Uit deze bevindingen blijkt dat de mutageniteit niet alleen varieert maar tevens afhankelijk is van de herkomst van het luchtmonster.

Clastogene en aneugene effecten

Structurele chromosoom aberraties (clastogene effecten) zijn onderzocht door Humfrey et al. (1996) in een humane lymfoblastoïde cellijn (*in vitro*). Hij rapporteert een significante toename van micronuclei in deze cellen door blootstelling aan extracten van luchtmonsters uit de ‘casting area’ (vergelijking van 3 *binder systems*). Er zijn geen studies naar afwijkingen in het aantal chromosomen (aneugene effecten).

Ongeplande DNA-synthese

De extracten van luchtmonsters uit de ‘casting area’ (vergelijking van 3 *binder systems*) blijken in primaire tracheale cellen van konijnen en in levercellen van ratten te resulteren in ongeplande DNA-synthese (toename in ‘nuclear grains’). Ongeplande DNA-synthese is een maat voor DNA-herstel in cellen en dus indirect een maat voor DNA-schade. Dit betreft *in vitro* onderzoek dat is uitgevoerd door Humfrey et al. (1996).

Genotoxiciteit in de mens

Genotoxiciteitsonderzoek met humaan materiaal (zie bijlage C van het rapport) laat eveneens een wisselend beeld zien: geen toename in zogenaamde HPRT mutaties in witte bloedcellen van werknemers in ijzergieterijen, geen verschil in frequentie van micronuclei in witte bloedcellen tussen werknemers met hoge en lage benzo(a)pyreen blootstelling, soms wel en soms geen meetbare toename van DNA-adducten in witte bloedcellen van werknemers in ijzergieterijen (wederom geen samples van werknemers uit staalgieterijen).

Conclusie van de commissie over genotoxiciteit

Op grond van de beschikbare genotoxiciteitstudies concludeert de commissie het volgende: *“extracts from the emission of iron and steel founding showed to be mutagenic in vitro. Limited evidence is available on the clastogenic properties in vitro and in vivo.”* De commissie stelt verder: *“Most likely the mutagenic activity is caused by a stochastic genotoxic mechanism of action”*.

Er zijn echter geen betrouwbare mutageniteitstesten beschikbaar waaruit blijkt dat ook de emissies van staalgieterijen als mutageen moeten worden beschouwd. Ook de conclusie dat er beperkt bewijs is voor clastogene effecten *in vivo* wordt niet ondersteund door gegevens uit voldoende betrouwbaar genotoxiciteitsonderzoek. De vooronderstelling dat de waargenomen mutagene activiteit is veroorzaakt door een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme wordt niet onderbouwd met argumenten.

5.5.2. Carcinogeniteit

Meta-analyses

De commissie presenteert een 4-tal meta-analyse van epidemiologische studies (cohort-studies) naar het vóórkomen van kanker (of kanker sterfte) bij werknemers die werken of hebben gewerkt in ijzer- staalgieterijen (zie Annex D). Rota et al. (2014; gebruik van data uit 13 cohortstudies) en Bosetti et al. (2006; gebruik van data uit 10- cohort-studies) rapporteren een verhoogde kans op zowel longkanker als blaaskanker. Alicandro et al. (2016; gebruik van data uit 12 cohortstudies) vond geen verband met tumoren in bloed of bloedvormend weefsel (lymfatische en haematopeietic neoplasmen). De meta-analyse van Singh et al. (2018, gebaseerd op 3 cohortstudies) meldt eveneens een verhoogde kans op longkanker kanker, maar naar de mening van de commissie is een goede interpretatie niet mogelijk door te beperkte rapportage.

Een wezenlijk onderdeel van een meta-analyse is een toets op de heterogeniteit van de geïncludeerde epidemiologische studies. Hiermee wordt getoetst in welke mate de studieresultaten onderling vergelijkbaar (consistent) zijn^{4,5}. Zowel de meta-analyse van Rota et al. 2014 als die van Bosetti et al. 2006 vertonen hoge heterogeniteit.

Naast de hoge heterogeniteit kennen beide meta-analyses nog andere zienlijke beperkingen en onzekerheden: geen beschrijving van of en hoe de kwaliteit van de gebruikte cohortstudies is getoetst, geen beoordeling van de bijdrage van elke cohortstudie aan de gecombineerde risico-ratio schattingen, en geen analyse van de rol van rookgewoontes. Wat zeer opmerkelijk is omdat de studies over kankers gaan waarvoor roken een zeer belangrijkste risicofactor is (long- en blaaskanker).

Cohort-studies

In Bijlage E van het rapport geeft de commissie een overzicht van de resultaten van een 26 cohortstudies. De commissie stelt vast dat ondanks de variatie in bevindingen, er over het algemeen statistisch significante verbanden zijn gevonden tussen beroepsmatige blootstelling gedurende ijzer- en staalgieten en bepaalde vormen van kanker, zoals long- maag- en blaaskanker.

De commissie is zich ook bewust van een aantal onzekerheden en beperkingen van deze cohortstudies: er zijn meerder factoren die van invloed kunnen zijn op de bevindingen, zoals variatie in werkomstandigheden, onzekerheden in historische blootstelling, rookgedrag (veelal niet meegenomen) en het gebrek aan gegevens over de latentietijd.

⁴ Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ, 2001.

⁵ De I²-test toetst in welke mate studies onderling vergelijkbaar (consistent) zijn. Uit: Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557-60.

Case-control studies

In Bijlage F van het rapport geeft de commissie een overzicht van de resultaten van een 7-tal case-control studies. Deze studies zijn wel gecorrigeerd voor eventuele effecten van het roken van tabak. Van de 7 studies rapporteren 4 studies, uitgevoerd in USA, Polen, Spanje en China, een positief verband tussen beroepsmatige blootstelling in de ijzer- en/of staalgietsector en longkanker, al kan dit afhankelijk zijn van de duur van dienstverband en afdeling/taak. In 2 studies, uitgevoerd in Canada en Duitsland, is geen verband gevonden met longkanker. En in één studie, uitgevoerd in Italië, wordt melding gemaakt van een associatie met hersenkanker maar bevat geen gegevens over andere kankersoorten. De commissie stelt vast dat er een aantal belangrijke onzekerheden en beperkingen aan deze case-control studies kleven: geen gegevens over de historische en huidige blootstelling aan stoffen, geen rekening gehouden met het zogenaamde healthy-worker-effect dat resulteert in een onderschatting van de risico's.

Conclusie van de commissie over carcinogeniteit

Op grond van de beschikbare epidemiologische studies (bruikbare dierstudies zijn volgens de commissie niet beschikbaar) concludeert de commissie het volgende: *“There is sufficient evidence of an association between occupational exposure during iron and steel founding and lung cancer development in humans”*.

Op basis van de onzekerheden en beperkingen van de epidemiologische studies en mijn eerder opmerkingen in paragraaf 5 verzoek ik de commissie om de conclusie als volgt te herformuleren: *“There is sufficient evidence that workers that were employed in the iron and steel founding industry in the period 1950 – 1990 have an increased risk of lung cancer”*. Dit past, zoals eerder gezegd, beter bij de bevindingen van de epidemiologische onderzoeken waarop deze conclusie is gebaseerd.

5.6 Zorg over juiste toepassing van CLP-verordening

(Opgesteld door drs. O. Jongerius)

De commissie classificeert in haar rapport de mutagene en kankerverwekkende eigenschappen van de beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten. Hierbij verwijst de commissie veelvuldig naar de EU verordening (EG) 1272/2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels (de CLP-verordening) en de daarin beschreven criteria voor classificatie.⁶

5.6.1 Algemene zorg of de CLP-verordening juist is toegepast

De CLP-verordening is er om te bepalen of een stof of mengsel eigenschappen bezit die tot indeling als gevaarlijk leiden. Als relevante informatie (bijv. toxicologische gegevens) over een stof of mengsel voldoet aan de indelingscriteria in CLP worden de gevaren van een stof of mengsel geïdentificeerd door toekenning van een bepaalde gevarenklasse en -categorie.

De commissie gebruikt de CLP-verordening om de beroepsmatige blootstelling tijdens het ijzer- en staalgieten te classificeren. Hierbij beschouwt zij de emissie als geheel en niet op basis van individuele stoffen die tijdens het ijzer- en staalgietproces kunnen vrijkomen. Een belangrijk probleem hierbij is dat emissies die ontstaan bij het ijzer- en staalgieten worden gekenmerkt door een zeer variabele

⁶ EU (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 (CLP-verordening). Geconsolideerde versie van 1-3-2018.

samenstelling en wisselende concentraties. De samenstelling van de emissies die kunnen ontstaan bij het ijzer- en staalgieten wordt door de commissie niet nader gespecificeerd.

Het is zeer de vraag of dit een legitieme toepassing is van de CLP-verordening, omdat de opzet (inclusief indelingscriteria en categorisering) van de CLP-verordening volledig is toegesneden op de beoordeling van stof- of mengselgegevens ten behoeve van de toekenning van een bepaalde gevarenklasse en –categorie aan een stof of mengsel

De toepassing van CLP-criteria op een mengsel met variabele samenstelling en wisselende concentraties staat nergens beschreven in de wetstekst van de CLP-verordening zelf noch, voor zo ver wij kunnen beoordelen, in één van de ECHA richtsnoeren met instructies en handvatten voor een juiste toepassing van de CLP-verordening.^{7,8}

Wel zijn er praktische voorbeelden bekend waarbij gebruik wordt gemaakt van representatieve markerstoffen bij de classificatie van producten met variabele samenstelling. Dit is bijvoorbeeld een gangbare aanpak bij de classificatie van petrochemische producten. Voor deze producten wordt de gevarenklasse en –categorie bepaald aan de hand van de hoeveelheid benzeen of benzo(a)pyreen als representatieve markerstof.

In de huidige opzet van het rapport worden de uitkomsten van toxicologisch onderzoek met (extracten van) emissies van verschillende ijzer- en staalgietprocessen getoetst aan de CLP-indelingscriteria zonder aan te geven welke representatieve markerstof daarvoor verantwoordelijk is. Dit terwijl er wel studies zijn waar in de titel expliciet bepaalde gevaarlijke componenten zoals *coal tar pitch* genoemd worden. Of dergelijke specifieke studieresultaten generiek toepasbaar zijn voor de gehele sector blijft overigens twijfelachtig.

5.6.2 Classificatie mutageniteit in geslachtscellen

De beoordeling van mutageniteit in geslachtscellen is opgenomen in hoofdstuk 7 van het rapport.

- In Paragraaf 7.2 *Comparison with the CLP-criteria* refereert de commissie naar de criteria in bijlage VI van de CLP-verordening. Dit moet een verwijzing zijn naar bijlage I van de CLP-verordening. In Bijlage G van het rapport geeft de commissie een opsomming van deze CLP-criteria.
- Bijlage G beoogt een volledige weergave van de tekst van rubriek 3.5 uit bijlage I van de CLP-verordening. Dat is niet helemaal gelukt: In de kop ontbreekt de verwijzing naar bijlage I van de CLP-verordening. Tevens verzuimt de commissie om de tussentijdse aanpassingen van rubriek 3.5 van de CLP-verordening te vermelden: in 3.5.2.3.5 is de mouse spot test verwijderd (sinds 2016) en in tabel 3.5.3 is de P281 vervangen voor P280 (sinds 2013).
- De indeling als mutageen categorie 2 “stoffen die mogelijk erfelijke mutaties in de geslachtscellen van mensen veroorzaken” is gebaseerd op de positieve *in vitro* mutageniteit resultaten met samples van emissies uit alleen ijzergieterijen en de beperkte bewijzen voor toename van DNA-adducten bij werknemers in ijzergieterijen. Naast de algemene zorg over de toepasbaarheid van de CLP-criteria op het diffuse mengsel (zie boven) is het de vraag of met deze argumentatie wordt voldaan aan de criteria voor indeling in mutageen category 2. Hiervoor voor verwijzen wij graag naar paragraaf 3.5.2.4 van de *ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria – version 5.0 – July 2017* (zie bijlage 5).

⁷ ECHA (2017). Guidance on the Application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0 July 2017.

⁸ ECHA (2019). Guidance on labelling and packaging in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008. Version 4.0 March 2019.

- Het extra argument dat de commissie gebruikt voor de indeling als mutageen categorie 2 is dat er stoffen met mutagene eigenschappen (zoals koolteer en benzo-a-pyreen) kunnen voorkomen in de emissie uit ijzer- en staalgietproces. Maar dit wordt niet verder onderbouwd en is waarschijnlijk niet van toepassing op alle varianten van ijzer- en staalgietprocessen.

5.6.3. Classificatie kankerverwekkendheid

De beoordeling van kankerverwekkendheid is opgenomen in hoofdstuk 8 van het rapport.

- In Paragraaf 8.2 *Comparison with the CLP-criteria* refereert de commissie naar de criteria zoals die zijn opgenomen in bijlage H van het conceptrapport.
- Bijlage H bevat, anders dan Bijlage G, niet de volledige tekst van rubriek 3.6 uit bijlage I uit de CLP-verordening met de indelingscriteria voor de beoordeling van kankerverwekkendheid. De commissie presenteert in bijlage H een tabel die is overgenomen uit een door de Gezondheidsraad zelf gepubliceerd rapport uit 2010⁹. De commissie verschaft hiermee geen duidelijk en eenduidig beeld over de door haar gehanteerde criteria bij de beoordeling van de carcinogeniteit van de emissies bij ijzer- en staalgieten. Het is sterk de vraag of de classificatie van de carcinogeniteit door de commissie is uitgevoerd conform de actuele criteria uit de CLP-verordening.
- De indeling als Kankerverwekkend categorie 1A “stoffen die kankerverwekkend zijn voor mensen op basis van gegevens bij de mens” is gebaseerd op de expert beoordeling door de commissie van de beschikbare meta-analyses, cohortstudies en case control studies van verschillende ijzer en staalgieterijprocessen. De commissie erkent terecht dat de emissie/blootstelling gedurende ijzer- en staalgietprocessen een complex mengsel van stoffen betreft met variabele samenstelling en wisselende concentraties (heterogene studieresultaten). Tevens wordt terecht aangegeven dat de meeste studies geen rekening houden met roken als versturende variabele, terwijl het belangrijkste effect dat wordt beoordeeld longkanker is.
- Naast de algemene zorg over de toepasbaarheid van de CLP-criteria op een mengsel met variabele samenstelling en wisselende concentraties (zie boven) is het, met de onduidelijkheid over het toegepaste toetsingskader (zie opmerking hierboven over bijlage H), de vraag of de opgenomen studies en argumentatie voor de indeling voldoende voldoet aan de CLP-indelingscriteria van de CLP-verordening bijlage I rubriek 3.6 en de *ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria*, paragraaf 3.6.⁷

Naast de algemene zorg over de toepasbaarheid van de CLP-criteria op een mengsel met variabele samenstelling en wisselende concentraties, is het onduidelijk of de commissie de juiste CLP-criteria heeft toegepast bij de classificatie van de emissies die kunnen vrijkomen bij ijzer- en staalgietprocessen. Het is derhalve twijfelachtig of de door de commissie aanbevolen CLP gevarenklassen en – categorieën voor mutageniteit en carcinogeniteit correct zijn.

-0-0-0-

⁹ The Health Council – Guideline tot the classification of carcinogenic compounds. Guide for classifying compounds in terms of their carcinogenic properties and for assessing their genotoxicity. The Hague, report no. A10/07E, 2010

Bijlage 1. Chemische agentia in de werkatmosfeer in ijzer- en staal gieterijen (bron IARC, 1984)

Table 4. Airborne substances (and classes of substances) found in iron and steel foundries^a

Material	Principal uses or sources of emission
<i>Common airborne contaminants</i>	
Amines, aliphatic and aromatic* (e.g., hexamethylenetetramine triethylamine; dimethylethylamine, aniline*)	Urethane binders, amine gassing of urethane resins, thermal decomposition of urea, urethane or shell binders
Ammonia	Thermal decomposition of hexamethylenetetramine in shell moulding, decomposition of urea or urethane binders
Bentonite	Foundry sand, refractory materials
Carbon	Coal powder, graphite and soot in foundry sand, coke in cupola melting, core and mould coatings, constituent of ferrous alloys, electrodes in arc melting and gouging
Carbon dioxide	Combustion of carbonaceous materials in foundry sand, cupola melting, fuel combustion in furnaces, ovens, heaters and engines, carbon dioxide gassing of silicate binders, inert gas welding
Material	Principal uses or sources of emission
Carbon monoxide	Combustion of carbonaceous materials in foundry sand, cupola melting, fuel combustion in furnaces, ovens, heaters and engines, flame cutting and welding
Chromite*	Foundry sand, refractory materials
Chromium and chromium oxides*	Steel alloys, melting, pouring, cutting, grinding and welding operations
Chlorinated hydrocarbons* (e.g., 1,1,1-trichloroethane*)	Solvents
Cristobalite	Refractory materials, high-temperature transformation of silicon dioxide
Fluorides*	Melting, slagging and welding
Formaldehyde*	Urea, phenol and furan resins, thermal decomposition of organic materials in core baking and casting
Furfuryl alcohol	Furan resins
Hydrocarbons, aliphatic and aromatic (e.g., benzene, toluene, xylene, naphthalene)	Solvents for binders and paints, pattern resins and glues, core and mould dressings, metal primers, petroleum fuels, thermal decomposition of organic materials in foundry sand
Hydrogen sulphide	Water quenching of furnace slag, thermal decomposition of sulphur compounds in foundry sand
Iron and iron oxides*	Ferrous alloys, melting, pouring, cutting, grinding and welding
Isocyanates* (e.g., 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate*)	Urethane resins, thermal decomposition of urethane binders in foundry sands
Lead and lead oxides*	Scrap melting, spray painting operations
Magnesium and magnesium oxide	Inoculation process in production of nodular iron
Manganese and manganese oxides	Ferrous alloys, melting, pouring, cutting, grinding and welding operations
Nickel and nickel oxides*	Steel alloys, melting, pouring, cutting, grinding and welding operations
Nitrogen oxides	Thermal decomposition of urea or urethane binders in foundry sand, flame cutting and welding, internal combustion engines

Olivine	Foundry sand, refractory materials
Phenols (e.g., cresol, phenol, xylol)	Phenolic binders, thermal decomposition of organic materials in foundry sand
Polynuclear aromatic hydrocarbons*	Coal-tar pitch, thermal decomposition of carbonaceous materials in foundry sand, fuel combustion in furnaces, ovens, heaters and engines
Silica, quartz	Foundry sand, refractory materials, sand blasting
Sulphur dioxide	Combustion of sulphurous fuels, sulphur-dioxide gassing and decomposition of furan resins
Tridymite	Refractory materials, high-temperature, phase transformation of quartz
Vanadium and vanadium oxides	Steel alloying
Zinc and zinc oxides	Scrap melting
Zircon	Foundry sand, refractory materials
<i>Other airborne contaminants</i>	
Acrolein*	Thermal decomposition of vegetable oils in core baking and casting
Alcohols, aliphatic (e.g., isopropanol)	Solvents for binders and paints, carriers for core and mould dressings, components of urethane resins
Asbestos*	Thermal or electrical insulation in furnaces and ovens; coverings, troughs and clothing in pouring areas
Cadmium and cadmium oxide*	Scrap melting
Calcium carbide, calcium carbonate, calcium silicide, calcium oxide	Melting, alloying and slagging
Carbon disulphide	Decomposition of furan resins with sulphonic acid catalysts
Carbonyl disulphide	Decomposition of furan resins with sulphonic acid catalysts
Copper and copper oxides	Scrap melting, arc gouging with coated carbon electrodes
Cyanides (e.g., hydrogen cyanide)	Thermal decomposition of urea or urethane binders, heat treatment of special castings

Bijlage 2. Beroepsmatige blootstelling aan in de ijzer- en staalgietereien (bron IARC, 2012)

IARC MONOGRAPHS – 100F

Reference, Country	Year of study	Operation/Job/Task	No. of subjects	No. of samples	No. of smokers	Exposure	Air levels (µg/m ³)	Urine levels (µmol/mol creatinine)	
								Geometric Mean	Range
Respirable dust and respirable quartz									
Andersson <i>et al.</i> (2009)	2005–2006	11 iron foundries	436	435		Respirable dust	580	76–31000	
Chen <i>et al.</i> (2006)	1990	Iron making	1234	277	645	Respirable dust	28	3–2100	
Taiwan, China		Sinter	112	27				90–5080	
		Coal preparation	40	9				20–430	
		Blast furnace	311	72				90–830	
		Steel making							
		Steel materials plant	192	30				130–7590	
		Basic oxygen furnace	174	47				170–310	
		Continuous steel casting	333	75				320–790	
		Steel slab rectifying	72	17				160–1140	
Binder compounds – methyl isocyanate, isocyanic acid and formaldehyde									
Westberg <i>et al.</i> (2005)	2001	Four foundries using the Hot Box core-binder system							
Sweden		Total	298	297		Short-term samples: methyl isocyanate	4.9	< 4–68	
		Core maker	179	178		isocyanic acid	24	< 4–280	
		Die caster	71	71		methyl isocyanate	4	< 4–60	
		Others	48	48		isocyanic acid	22	< 4–130	
						methyl isocyanate	10	< 4–68	
						isocyanic acid	48	< 4–280	
						methyl isocyanate	3.4	< 4–12	
						isocyanic acid	12	< 4–66	

Table 1.1 (continued)

Reference, Country	Year of study	Operation/Job/Task	No. of subjects	No. of samples	No. of smokers	Exposure	Air levels (µg/m ³)	Urine levels (µmol/mol creatinine)						
								Mean	Range or SD					
Westberg et al. (2005) (contd)						8-hour TWA samples		Geometric Mean	Range					
								Total	64			5.3	< 4-31	
								Core maker		64			27	< 4-190
										64			120	14-1600
										39			4.2	< 4-20
								Die caster		39			24	5.3-84
										39			200	50-1600
										15			12	< 4-31
								Others		15			55	6-190
										15			63	21-220
										10			3.5	< 4-8.2
									10			14	< 4-32	
									10			32	14-170	

IARC MONOGRAPHS – 100F

Table 1.1 (continued)

Reference, Country	Year of study	Operation/Job/Task	No. of subjects	No. of samples	No. of smokers	Exposure	Air levels (µg/m ³)		Urine levels (µmol/mol creatinine)	
							Geometric Mean	Range	Mean	Range or SD
Polycyclic aromatic hydrocarbons										
Iron foundry workers										
Hansen et al. (1994)	1988–89			24		Pyrene				
Denmark		- melters		5			0.02			
		- transporters		2			0.0			
		- casters		9			0.22			
		- machine moulders		1			0.12			
		- hand moulders		2			0.22			
		- shake workers		3			0.01			
		- finishing workers		2			0.0			
		- melters				Benzo[a]pyrene	0.01			
		- transporters					0.0			
		- casters					0.02			
		- machine moulders					0.04			
		- hand moulders					0.03			
		- shake workers					0.0			
		- finishing workers					0.0			
		- melters				Sum of 15 PAHs	6.66			
		- transporters					5.78			
		- casters					10.91			
		- machine moulders					9.64			
		- hand moulders					5.63			
		- shake workers					11.17			
		- finishing workers					0.58			

Table 1.1 (continued)

Reference, Country	Year of study	Operation/Job/Task	No. of subjects	No. of samples	No. of smokers	Exposure	Air levels ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		Urine levels ($\mu\text{mol}/\text{mol}$ creatinine)	
							Geometric Mean	Range	Mean	Range or SD
Hanson et al. (1994) (contd)										
		B[a]P exposed workers:								
		- Foundry 1 - low		19						0.023
		- Foundry 2 - low		13						0.065
		- Foundry 1 - medium		14						0.030
		- Foundry 2 - medium		24						0.046
		- Foundry 1 - high		1						-
		- Foundry 2 - high		18						0.033
		Pyrene exposed workers:								
		- Foundry 1 - low		19						0.023
		- Foundry 2 - low		5						0.062
		- Foundry 1 - medium		5						0.013
		- Foundry 2 - medium		32						0.044
		- Foundry 1 - high		10						0.036
		- Foundry 2 - high		18						0.046
		PAH exposed workers^a:								
		- Foundry 1 - low		0						-
		- Foundry 2 - low		0						-
		- Foundry 1 - medium		29						0.022
		- Foundry 2 - medium		29						0.041
		- Foundry 1 - high		5						0.043
		- Foundry 2 - high		26						0.053

^a Calculated from short-term samples

^b Sum of 15 PAHs

Bijlage 3. Relatief risico op long- en blaaskanker bij werknemers in ijzer- en staalgieterijen: meta-analyse uitgevoerd door Rota et al., 2014

Fig. 3 Cumulative meta-analysis of lung cancer (including other respiratory cancers not specified) among iron and steel foundry workers. Relative risks (RRs) are shown with the corresponding 95 % confidence intervals (CIs) by year of publication of subsequent reports. The numbers of studies included in the cumulative meta-analysis for each year are reported in *parentheses*

Study	RR	95% CI
Adding Koskela et al. 1976 (k=1)	2.10	[1.13; 3.90]
Adding Gibson et al. 1977 (k=2)	2.36	[1.66; 3.36]
Adding Breslin et al. 1979 (k=3)	1.70	[0.90; 3.22]
Adding Decoufle and Wood 1979 (k=4)	1.57	[1.02; 2.41]
Adding Andjelkovich et al. 1990 (k=5)	1.47	[1.11; 1.94]
Adding Hansen 1991 (k=6)	1.45	[1.13; 1.86]
Adding Sherson et al. 1991 (k=7)	1.38	[1.14; 1.68]
Adding Rotimi et al. 1993 (k=8)	1.34	[1.14; 1.57]
Adding Sorahan et al. 1994 (k=9)	1.37	[1.19; 1.56]
Adding Moulin et al. 2000 (k=10)	1.35	[1.19; 1.52]
Adding Adzersen et al. 2003 (k=11)	1.39	[1.24; 1.55]
Adding Park et al. 2005 (k=12)	1.34	[1.18; 1.51]
Adding Hoshuyama et al. 2006 (k=13)	1.29	[1.05; 1.58]
Adding Westberg et al. 2013 (k=14)	1.31	[1.08; 1.59]
Pooled estimate	1.31	[1.08; 1.59]

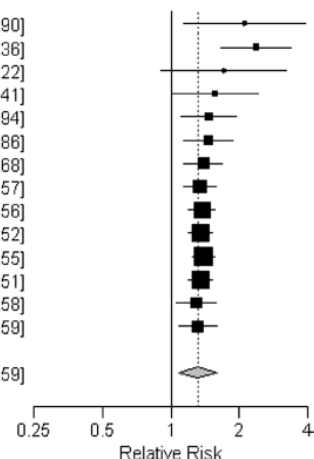
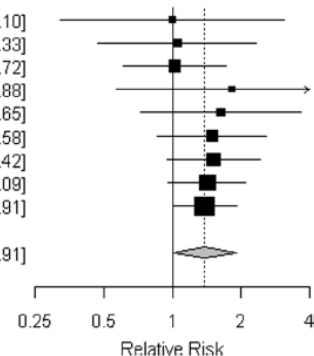


Fig. 4 Cumulative meta-analysis of bladder cancer among iron and steel foundry workers. Relative risks (RRs) are shown with the corresponding 95 % confidence intervals (CIs) by year of publication of subsequent reports. The numbers of studies included in the cumulative meta-analysis for each year are reported in *parentheses*

Study	RR	95% CI
Adding Breslin et al. 1979 (k=1)	1.00	[0.32; 3.10]
Adding Decoufle and Wood 1979 (k=2)	1.05	[0.47; 2.33]
Adding Andjelkovich et al. 1990 (k=3)	1.02	[0.60; 1.72]
Adding Hansen 1991 (k=4)	1.82	[0.56; 5.88]
Adding Sherson et al. 1991 (k=5)	1.63	[0.73; 3.65]
Adding Sorahan et al. 1994 (k=6)	1.49	[0.86; 2.58]
Adding Moulin et al. 2000 (k=7)	1.51	[0.95; 2.42]
Adding Adzersen et al. 2003 (k=8)	1.42	[0.96; 2.09]
Adding Westberg et al. 2013 (k=9)	1.38	[1.00; 1.91]
Pooled estimate	1.38	[1.00; 1.91]



Bijlage 4. Relatief risico op long- en blaaskanker bij werknemers in ijzer- en staalgietereien: meta-analyse uitgevoerd door Bosetti et al. 2006

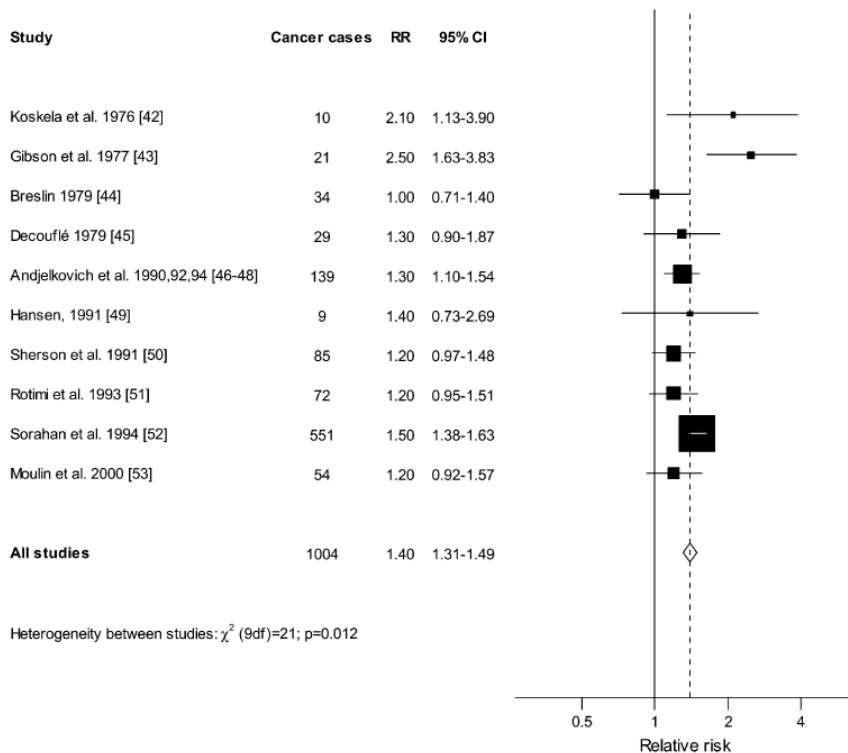


Figure 5. Relative risks (RR) of lung cancer (including other respiratory cancers not specified) among iron and steel foundry workers, and corresponding confidence intervals (CI), by study and overall.

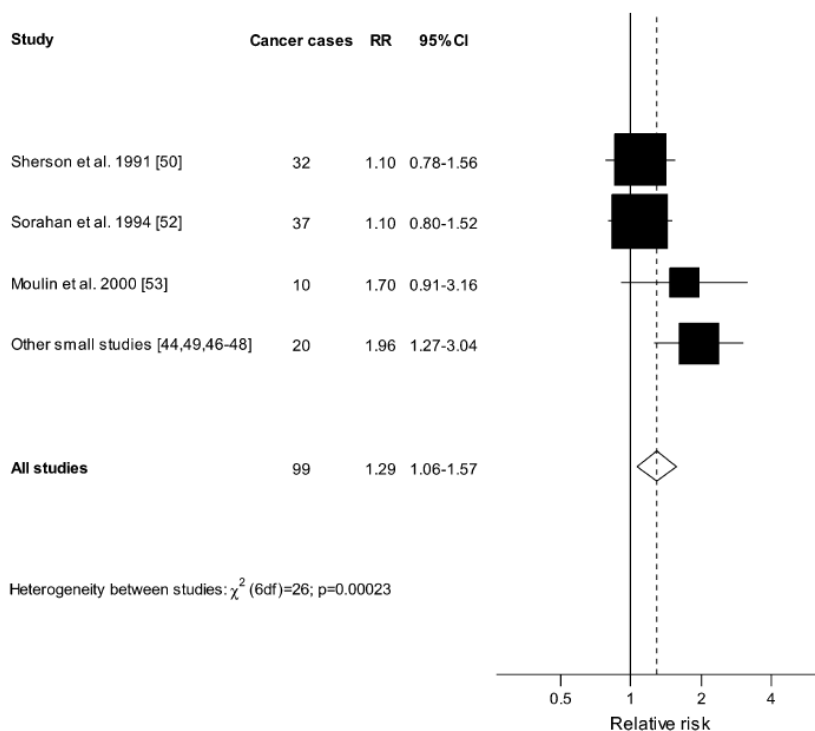


Figure 6. Relative risks (RR) of bladder cancer among iron and steel foundry workers, and corresponding confidence intervals (CI), by study and overall.

Bijlage 5. ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria Version 5.0 – July 2017

Bron: ECHA (2017). *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0 July 2017*

3.5.2. Classification of substances for germ cell mutagenicity

3.5.2.4. Decision on classification

Classification as a Category 2 mutagen

Classification in Category 2 may be based on positive results of at least one in vivo valid mammalian somatic cell mutagenicity test, indicating mutagenic effects in somatic cells. A Category 2 mutagen classification may also be based on positive results of a least one in vivo valid mammalian somatic cell genotoxicity test, supported by positive in vitro mutagenicity results. Genetic damage to somatic cells in exposed humans shown to be caused by substance exposure supported by positive in vitro mutagenicity results may also offer information warranting classification as a Category 2 mutagen. In vitro results can only lead to a Category 2 mutagen classification in a case where there is support by chemical structure activity relationship to known germ cell mutagens. In the case where there are also negative or equivocal data, a weight of evidence approach using expert judgement has to be applied. In general, mutations can be differentiated into gene mutations (e.g. point or frame shift mutation), chromosome mutations (structural chromosome changes) and genome mutations (loss or gain of whole chromosomes). Different mutagenicity tests may detect different types of mutations and genotoxic effects which have to be taken into account in the weight of evidence determination. For instance, a substance which only causes chromosome mutations may be negative in a test for detecting point mutations. A complex data situation with positive and negative results might still lead to classification. This is because all tests detecting a certain type of mutation (e.g. point mutations) have been positive and all tests detecting chromosome mutations have been negative. Such circumstances clearly warrant classification although several tests have been negative which is plausible in this case.

A positive result for somatic or germinal mutagenicity in a test using intraperitoneal administration only shows that the tested substance has an intrinsic mutagenic property, and the fact that negative results are exhibited by other routes of dosage may be related to factors influencing the distribution/ metabolism of the substance which may be characteristic to the tested animal species. It cannot be ruled out that a positive test result in intraperitoneal studies in rodents may be relevant to humans. Note that intraperitoneal injection is since 2016 generally not recommended for new testing without specific scientific justification because it is not an intended route of human exposure. However, existing studies with intraperitoneal injection should be assessed as described in this and the next paragraph. If there are positive results in at least one valid in vivo mutagenicity test using intraperitoneal application, or from at least one valid in vivo genotoxicity test using intraperitoneal application plus supportive in vitro data, classification is warranted. In cases where there are additional data from further in vivo tests with oral, dermal or inhalative substance application, a weight of evidence approach using expert judgement has to be applied in order to come to a decision. For instance, it may be difficult to reach a decision on whether or not to classify in the case where there are positive in vivo data from at least one in vivo test using intraperitoneal application but (only) negative test data from (an) in vivo test(s) using oral, dermal, or inhalative application. In such a case, it could be argued that mutagenicity/genotoxicity can only be shown at internal body substance concentrations which cannot be achieved using application routes other than intraperitoneal. However, it also has to be taken into account that there is generally no threshold for mutagenicity unless there is specific proof for the existence of such a threshold as may be the case for aneugens. Thus, if mutagenicity/genotoxicity can only be demonstrated for the intraperitoneal route exclusively, then this may mean that the effect in the in vivo tests using application routes other than intraperitoneal may have been present, but it may not have been detected because it was below the detection limit of the oral, dermal, or inhalative test assays. In summary, classification as a Category 2 mutagen would generally apply if only intraperitoneal in vivo tests show mutagenicity/genotoxicity and the negative test results from the in vivo tests using other routes of application are plausible. Factors influencing plausibility are e.g. the doses tested and putative kinetic data on the test substance. However, on a case by-case analysis using a weight of evidence approach and expert judgement, non-classification may also result.