



> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de minister van VWS
Mw. Drs. E.I. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling
& onderzoeksprogrammering**

De risico's van azokleurstoffen in tatoeage-inkt

De NVWA heeft de afgelopen jaren geregeld monsters genomen van tatoeagekleurstoffen. Hierover is eerder gerapporteerd (2008) en er is nu een nieuwe rapportage beschikbaar over de periode 2008-2013 (NVWA, 2014).

In bepaalde (selectief bemonsterde) tatoeagekleurstoffen, namelijk rood, geel, oranje en groen, heeft de NVWA ook in deze periode aromatische amines (PAA's) aangetroffen. De analysemethode is conform de resolutie van de Raad van Europa, ResAP(2008)1, waarbij een reductiestap wordt uitgevoerd en de aromatische amines gaschromatografisch worden bepaald. Hoeveel vrije PAA's er oorspronkelijk in de tatoeagekleurstoffen zaten is niet bekend, omdat het NVWA laboratorium totale gehalten PAA's na reductie van de azokleurstoffen heeft bepaald. De waarden zijn soms extreem hoog: geregeld in de orde van 2000 mg/kg, soms 4000 mg/kg product.

Aangezien alle PAA-vormende azokleurstoffen verboden zijn volgens de Nederlandse wetgeving, kan de NVWA optreden en producten van de markt laten halen zodra deze stoffen worden aangetroffen. Gezien de tekortkomingen in de naleving van de eisen voor tatoeagekleurstoffen wil de NVWA met de rapportage over de periode 2008-2013 de markt (importeurs/producenten) op korte termijn aansporen tot betere controle van de geleverde kleurstoffen.

Het publiceren van het rapport kan vragen oproepen bij consumenten. Daarbij wil de NVWA zo veel mogelijk duidelijkheid verschaffen aan consumenten die al een tatoeage met een kleurstof hebben laten zetten. Hoewel het individuele risico niet exact te benoemen is, is het gewenst aan te kunnen geven of ook een heel kleine tatoeage (met een beperkt aantal cm²) al risico zou kunnen opleveren.

Ondernomen acties

BuRO heeft geïnventariseerd welke informatie er al beschikbaar was over azokleurstoffen. In 2009 heeft het RIVM een rapport uitgebracht "Cancer risk assessment of azo dyes in tattoo inks" (Zeilmaker en Janssen, 2009). Dit was gebaseerd op het VWA-rapport uit 2008 met analyseresultaten uit de periode 2004-2007. Dit rapport werd nadrukkelijk aangemerkt als een voorlopige evaluatie, omdat er te weinig gegevens waren om de interne blootstelling aan azokleurstoffen te beoordelen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

T 088 223 33 33

risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328

Datum

16 april 2015



Eind 2012 heeft het RIVM een advies gegeven over de risicoberekening van Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen (PAK's) in tatoeagekleurstoffen (Janssen, 2012). Dit is door BuRO benut voor een signalering richting het ministerie van VWS (BuRO, 2013).

Relevant is verder een rapportage door Danish EPA (Jacobsen et al., 2012). Danish EPA stelt Derived Minimal Effect Levels (DMEL) min of meer gelijk aan Virtually Safe Dose (VSD) bij levenslange blootstelling. Voor o-anisidine geven zij een DMEL van 4×10^{-5} mg/kg lg/dag; dit lijkt niet te rijmen met de acute VSD die het RIVM (2009) heeft afgeleid (75 µg/persoon). Danish EPA gebruikt in de berekeningen een "gemiddelde" tatoeage van 430 cm² met 1,1 gram inkt en een "worst case" tatoeage van 1090 cm² met 10,3 gram inkt. De hoeveelheid kleurstof in een "gemiddelde" tatoeage is kleiner dan waar het RIVM in 2009 van uitging: 0,038 ml/cm² over 100cm², dus 3,8 ml.

BuRO heeft aan het RIVM Frontoffice Voedsel- en productveiligheid een aantal vragen gesteld:

- 1 In hoeverre zijn er risico's voor consumenten die een tatoeage hebben laten zetten met een kleurstof die (precursors voor) aromatische amines (PAA) bevat?
- 2 Is de voorlopige verkenning van het risico zoals beschreven in een eerder RIVM-rapport (Zeilmaker en Janssen, 2009) nog bruikbaar bij deze risicobeoordeling, of zijn er nieuwe inzichten ten aanzien van bijvoorbeeld:
 - de omzetting van azokleurstoffen naar PAA;
 - de systemische beschikbaarheid van PAA uit tatoeages;
 - het gebruik van een "acute" VSD, berekend met behulp van een Dose Rate Correction Factor?
- 3 Danish EPA heeft in een rapportage over stoffen in tatoeage-inkt (Jacobsen et al., 2012) diverse PAA's genoemd, waarvan de meeste ook door de NVWA zijn aangetroffen: aniline, o-anisidine, p-chlooraniline, 2,4-tolueendiamine, 3,3'-dichloorbenzidine, 2,4-diaminoanisol, 2-amino-4-nitrotolueen en o-toluidine.
Voor deze stoffen is geschat hoeveel er in een tatoeage kan zitten, en daarna is berekend bij welk percentage absorptie van de kleurstof het DMEL (Derived Minimal Effect Level) zou worden bereikt. Volgens Danish EPA zijn echter slechts voor twee van de gevonden stoffen DMEL's beschikbaar.
Welke voor- of nadelen ziet het RIVM in deze aanpak, en in hoeverre deelt het RIVM de Deense schattingen van de hoeveelheid inkt in een tatoeage (die afwijken van de schattingen gebruikt in het RIVM-rapport uit 2009)?

Rapportage RIVM (2014)

De rapportage van het RIVM is als bijlage bij dit advies gevoegd. Het RIVM trekt de volgende conclusies:

- Bij aanwezigheid van azokleurstoffen in tatoeages dient rekening te worden gehouden met het vrijkomen uit de tatoeage van kankerverwekkende aromatische amines. De hoogte van het extra kankerrisico hangt af van de hoeveelheid aromatische amine die vrijkomt uit de azokleurstof en van de carcinogene potentie van het vrijkomende amine.
- Er zijn verschillende inzichten over de hoeveelheid inkt of pigment per cm² tatoeage. RIVM heeft inkt per cm² gebruikt aangezien NVWA de gehalten aromatische amines in inkt heeft gerapporteerd.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328



- In de kwantitatieve risicobeoordeling voor aromatische amines zitten onzekerheden. Gebruik van proefdierdata leidt tot duidelijk lagere berekende risico's dan wanneer humane gegevens worden gebruikt. Voorzichtigheidshalve rekent het RIVM op basis van de humane gegevens.
- Het gebruik van DMEL's zoals de Danish EPA beschrijft is praktisch moeilijk uitvoerbaar door gebrek aan kwalitatief goede proefdierstudies met afzonderlijke aromatische amines.
- De mate waarin aromatische amines in het lichaam vrijkomen uit tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, is onbekend. Metingen onder laboratoriumcondities wijzen op de mogelijkheid dat onder invloed van zonlicht het vrijkomen verhoogd is.
- Onmiddellijk na het zetten van een tatoeage waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, zullen vrij aanwezige amines weglekken naar het lichaam. Berekeningen geven aan dat deze directe belasting kan leiden tot een extra kankerrisico hoger dan het verwaarloosbare niveau zoals gedefinieerd in het milieu- en gezondheidsbeleid.
- Laserbehandeling van tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, leidt naar verwachting tot verhoogde release van aromatische amines en daarmee tot een extra verhoging van het kankerrisico.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328

Conclusie BuRO

Over tatoeages van klein formaat doet het RIVM geen uitspraak. Er wordt verwezen naar het RIVM-rapport uit 2009. Uit dit rapport is de volgende informatie te halen.

Aangenomen wordt dat een kleine tatoeage een oppervlak heeft van ca. 100 cm². Het verbruik is *worst case* 0,038 ml inkt per cm² huid, dus in deze kleine tatoeage gaat 3,8 ml inkt.

De inkt zoals deze wordt gebruikt kan aromatische amines bevatten. Uit metingen door de NVWA is gebleken dat door het toevoegen van dithioniet in de reductiestap het gehalte amines kan toenemen met een factor 2 tot wel 130. In het actuele rapport over de periode 2008-2013 van de NVWA staan echter alleen bepalingen na een reductiestap, en de oorspronkelijke hoeveelheid vrije amines is dus niet bekend.

Bij een gehalte amine van 10 mg/kg is de blootstelling aan amine door een kleine tatoeage: 10 x 3,8 /1000 mg amine, ofwel 38 µg amine. De VSD voor 2,4-tolueendiamine is 7,5 µg/persoon, voor een aantal andere amines is deze 75 µg/persoon (RIVM 2009). Een gehalte van 10 mg/kg levert dus voor 2,4-tolueendiamine al een vijfvoudige overschrijding van de VSD op, en voor de andere amines is er sprake van overschrijding vanaf ongeveer 20 mg/kg.

Als we dit vergelijken met de in 2014 door de NVWA gerapporteerde ranges *na reductie* (zie onderstaande tabel), dan is er vrijwel altijd kans op overschrijding van de VSD. Hierbij moet wel worden bedacht dat het ging om 701 selectief bemonsterde kleurstoffen, waarvan verwacht werd dat er aromatische amines in konden zitten. Hiervan waren er 206 inderdaad afwijkend, d.w.z. er was *na reductie* ten minste één aromatisch amine aanwezig in een hogere concentratie dan 10 mg/kg.



Aromatisch amine	CAS nr	Range na reductie mg/kg
o-anisidine	90-04-0	10 - 2197
o-toluidine	95-53-4	12 - 2197
2,4-tolueendiamine	95-80-7	10 - 2298
p-chlooraniline	106-47-8	11 - 691
3,3-dichloorbenzidine	91-94-1	10 - 4758
2-amino-4-nitrotolueen	99-55-8	19 - 285
2,4-diaminoanisol	615-05-4	54 - 1867
o-dianisidine	119-90-4	20 - 26

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328

Voor consumenten die een felgekleurde tatoeage hebben (met rood, oranje, geel en groen) betekent dit: er is een kans dat hun tatoeage gezet is met inkt die aromatische amines bevat, en als dat zo is kan dat een niet-verwaarloosbaar extra kankerrisico opleveren. Hoe groot het risico is, kan BuRO voor individuele gevallen niet zeggen, omdat:

1. meestal niet bekend is wat voor inkt er is gebruikt;
2. het initiële gehalte aan primaire amines onbekend is, en ook niet duidelijk is in hoeverre azokleurstoffen in de huid worden omgezet in primaire amines;
3. het gaat om een statistisch risico op kanker. Voor die inkten waarin aromatische amines zijn gevonden kan dit risico (afhankelijk van het gehalte azokleurstoffen, de grootte van de tatoeage en de mate van omzetting in primaire amines in het lichaam) een orde van grootte hebben tussen één op een miljoen en meer dan één op tienduizend.

Advies BuRO

Aan het ministerie van VWS:

De Nederlandse wettelijke eisen aan tatoeagekleurstoffen zijn afdoende om risico's ten gevolge van aromatische amines te minimaliseren. Aangezien echter in het toezicht nog steeds tatoeagekleurstoffen worden aangetroffen die dergelijke amines kunnen vormen, is het gewenst dat consumenten worden geattendeerd op de mogelijke risico's. Voorbeelden hiervan zijn de "Think before you ink"-campagnes in Denemarken (<http://www.thinkbeforeyouink.dk/>) en van de US FDA (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048919.htm>).

In gerichte voorlichting aan consumenten zouden, om een *informed choice* mogelijk te maken, de volgende aspecten aan de orde kunnen komen:

- bedenk voordat u een tatoeage neemt dat deze in principe levenslang aanwezig blijft;
- let erop dat in de studio hygiënisch wordt gewerkt (eventueel met behulp van een korte checklist);
- informeer naar de herkomst en veiligheid van de gebruikte inkt; vraag naar de brochure met veiligheidsinformatie;
- vermijd felle zonnestraling op een tatoeage als deze is gezet. Onder invloed van UV-straling kunnen namelijk nog aanwezige azokleurstoffen worden omgezet in amines;
- vraag advies aan een arts als u een tatoeage wilt laten verwijderen. Het laten weghalen van de tatoeage met een laser levert een risico op: als er onverhoopt



azokleurstoffen aanwezig zijn, zullen die door deze behandeling worden omgezet in aromatische amines.

De Europese Commissie bereidt momenteel een maatregel voor om de resolutie van de Raad van Europa uit 2008 om te zetten in Europese regelgeving. Dit betekent dat in alle EU-lidstaten eisen gaan gelden die gelijkwaardig zijn aan het huidige Nederlandse Warenwetbesluit Tatoeagekleurstoffen. Hierdoor wordt binnen de hele EU eenduidig toezicht mogelijk op tatoeagekleurstoffen, wat ertoe kan bijdragen dat meer veilige kleurstoffen beschikbaar komen. Het verdient daarom aanbeveling deze harmonisatie te bevorderen.

Aan de inspecteur-generaal van de NVWA:

Het is wenselijk dat de NVWA blijft streven naar een zo hoog mogelijke naleving van de eisen door de ondernemers. Het monitoren van de aanwezigheid van azokleurstoffen/aromatische amines en PAK's in tatoeagekleurstoffen via gerichte steekproeven is hierbij zinvol.

Bij het openbaar maken van de resultaten kan de NVWA de aanbieders van tatoeages en de verhandelaren van tatoeage-inkt wijzen op hun verantwoordelijkheid krachtens de Warenwet: zij dienen zorg te dragen voor de inkoop en het gebruik van kleurstoffen die voldoen aan de eisen in het Warenwetbesluit Tatoeagekleurstoffen. Aangezien een individuele tatoeëerder beperkte mogelijkheden heeft om de kleurstoffen te controleren, zou men gezamenlijk kunnen inzetten op het selecteren van een of meer goede testlabs.

Aanbieders van tatoeages zijn onder andere ook verplicht om klanten vooraf schriftelijke informatie te verstrekken over de mogelijke nadelige gevolgen die de behandeling kan hebben (Warenwetregeling Tatoeëren en Piercen, Artikel 6). Het is wenselijk dat de NVWA in samenwerking met de GGD verkent hoe de naleving van deze verplichting tot informeren te monitoren is en in de vergunningsprocedure kan worden meegewogen.

Om consumenten bewust te maken van de mogelijke risico's bij het laten aanbrengen van een tatoeage, is het gewenst dat de NVWA inhoudelijk bijdraagt aan eventuele voorlichting vanuit het ministerie van VWS; ook is voorlichting mogelijk via de eigen website en in samenwerking met het Landelijk Centrum Hygiëne en Veiligheid via de website www.veiligtatoeerenenpiercen.nl.

Hoogachtend,


prof. dr. Antoon Opperhuizen
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328



Literatuur

1. Beoordeling aanwezigheid azokleurstoffen in tatoeage-inkten. RIVM briefrapport, 2014-11-14.
2. Jacobsen, E. et al. Chemical Substances in Tattoo Ink. Danish EPA, Survey of chemical substances in consumer products no. 116, 2012
3. Janssen, P.J.C.M. Advies inzake risicoberekening PAK in tatoeagekleurstoffen. RIVM, briefrapport, 2012.
4. NVWA. Resultaten onderzoek van kleurstoffen voor tatoeages en permanente make-up in de periode 2008 – 2013. Rapportage NVWA, juli 2014.
5. Risico's van PAK's in tatoeagekleurstoffen. Signalering van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering aan de directeur VGP-VWS. NVWA BuRO, augustus 2013.
6. Zeilmaker, M.J. en Janssen, P.J.C.M. Cancer risk assessment of azo dyes in tattoo inks. briefrapport RIVM, 2009.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328



Bijlage1 Risicobeoordeling door het RIVM

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328

FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling aanwezigheid azokleurstoffen in tatoeage-inkten

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA- BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum Advies:	14-11-2014
Projectnummer:	V/090130/14/NF

1. Onderwerp

Azokleurstoffen in tatoeage-inkten zijn sinds 2004 gereguleerd in de Warenwet. Uit azokleurstoffen kunnen kankerverwekkende aromatische amines vrijkomen en Bijlage 1 van het Warenwetbesluit Tatoeagekleurstoffen geeft een lijst van 22 aromatische amines die niet aanwezig mogen zijn in tatoeage-inkten. Sinds 2001 voert NVWA onderzoek uit naar de aanwezigheid van aromatische amines in tatoeage-inkten. Onlangs is de concept-rapportage van dit onderzoek voor de periode 2008 - 2013 opgesteld (Nijboer 2014).

In bepaalde (selectief bemonsterde) tatoeagekleurstoffen heeft de NVWA ook in deze periode aromatische amines aangetroffen. De gebruikte analysemethode is conform de resolutie van de Raad van Europa, ResAP(2008)1, waarbij een reductiestap met dithioniet wordt uitgevoerd en de aromatische amines gaschromatografisch worden bepaald. Gehaltes na reductie tot boven 1000 mg/kg zijn aangetroffen (Nijboer 2014).

Het RIVM heeft over het probleem van aromatische amines uit azokleurstoffen eerder geadviseerd (RIVM, 1999, 2000, 2009). Adviezen uit 1999 en 2000 handelden over het kankerrisico door aromatische amines uit azokleurstoffen in textiel, schoeisel, papier, dekbedovertrekken, horlogebandjes en tatoeagebandjes (RIVM 1999, 2000). Een voorlopig advies uit 2009 presenteert berekeningen voor de aanwezigheid van azokleurstoffen in tatoeage-inkten (RIVM 2009).

2. Vraagstelling

Dit zijn de vragen zoals gesteld in het aanvraagformulier:

In hoeverre zijn er risico's voor consumenten die een tatoeage hebben laten zetten met een kleurstof die (precursors voor) aromatische amines bevat? (vraag 1)

Is de voorlopige verkenning van het risico zoals beschreven in een eerder RIVM-rapport (RIVM 2009) nog bruikbaar bij deze risicobeoordeling, of zijn er nieuwe inzichten ten aanzien van bijvoorbeeld:

- de omzetting van azokleurstoffen naar aromatische amines;



- de systemische beschikbaarheid van aromatische uit tatoeages;
- het gebruik van een "acute" VSD, berekend met behulp van een Dose Rate Correction Factor? (vraag 2)

Danish EPA heeft in een rapportage over stoffen in tatoeage-inkt (Danish EPA 2012) diverse aromatische amines genoemd, waarvan de meeste ook door de NVWA zijn aangetroffen: aniline, o-anisidine, p-chlooraniline, 2,4-tolueendiamine, 3,3-dichloorbenzidine, 2,4-diaminoanisol, 2-amino-4-nitrotolueen en o-toluidine. Voor deze stoffen is geschat hoeveel er in een tatoeage kan zitten, en daarna is berekend bij welk percentage absorptie van de kleurstof het DMEL (*Derived Minimal Effect Level*) zou worden bereikt. Volgens Danish EPA zijn echter slechts voor twee van de gevonden stoffen DMELs beschikbaar.

Welke voor- of nadelen ziet het RIVM in deze aanpak (vraag 3), en in hoeverre deelt het RIVM de Deense schattingen van de hoeveelheid inkt in een tatoeage (die afwijken van de schattingen gebruikt in het RIVM-rapport uit 2009)? (vraag 4)

Aangezien alle azokleurstoffen waaruit aromatische amines kunnen vrijkomen verboden zijn volgens de Nederlandse wetgeving, kan de NVWA optreden en producten van de markt laten halen zodra deze stoffen worden aangetroffen. De NVWA zou echter ook zoveel mogelijk duidelijkheid willen verschaffen aan consumenten die al een tatoeage met een kleurstof hebben laten zetten. Hoewel een exacte uitspraak over het individuele risico niet haalbaar lijkt, zou het gewenst zijn aan te kunnen geven of ook een heel kleine tatoeage al risico oplevert. (vraag 5)

In telefonisch overleg is besloten ook kort aandacht te geven aan het mogelijke extra risico verbonden aan laserbehandeling van tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn. (vraag 6)

Conclusies

- *Bij aanwezigheid van azokleurstoffen in tatoeages dient rekening gehouden te worden met het vrijkomen uit de tatoeage van kankerverwekkende aromatische amines. De hoogte van het extra kankerrisico hangt af van de hoeveelheid aromatische amine die vrijkomt uit de azokleurstof en van de carcinogene potentie van het vrijkomende amine.*
- *Er zijn verschillende inzichten over de hoeveelheid inkt of pigment per cm² tatoeage. RIVM heeft inkt/cm² gebruikt aangezien NVWA de gehalten aromatische amines in inkt heeft gerapporteerd.*
- *In de kwantitatieve risicobeoordeling voor aromatische amines zitten onzekerheden. Gebruik van proefdierdata leidt tot duidelijk lagere berekende risico's dan wanneer humane gegevens worden gebruikt. Voorzichtheidshalve rekent het RIVM op basis van de humane gegevens.*
- *Het gebruik van DMEL's zoals in de Danish EPA beschrijft is praktisch moeilijk uitvoerbaar door gebrek aan kwalitatief goede proefdierstudies met afzonderlijke aromatische amines.*
- *De mate waarin aromatische amines in het lichaam vrijkomen uit tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, is onbekend. Metingen onder laboratoriumcondities wijzen op de mogelijkheid dat onder invloed van zonlicht het vrijkomen verhoogd is.*
- *Onmiddellijk na het zetten van een tatoeage waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, zullen vrij aanwezige amines weglekken naar het lichaam. Berekeningen geven aan dat deze directe belasting kan leiden tot een extra kankerrisico hoger dan het verwaarloosbare niveau zoals gedefinieerd in het milieu- en gezondheidsbeleid.*

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328



- Laserbehandeling van tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn, leidt naar verwachting tot verhoogde release van aromatische amines en daarmee tot een extra verhoging van het kankerrisico.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328

3. Toelichting op de risicobeoordeling voor aromatische amines

Zoals beschreven in IARC (2010) en IARC (2012) wijzen de beschikbare mechanistische data voor aromatische amines in combinatie met hun chemische structuur-activiteitsrelatie op een genotoxisch carcinogene werking door deze groep van stoffen. Diverse biochemische activeringsroutes van aromatische amines tot DNA-reactieve metabolieten zijn beschreven in de literatuur. Deze activeringsroutes kunnen verschillen voor de verschillende aromatische amines. Van de aromatische amines benzidine, 2-naftylamine, o-toluidine en 4-aminobifenyyl is bekend dat ze bij de mens blaaskanker veroorzaken. In proefdieren veroorzaken deze en andere aromatische amines een diversiteit aan tumoren (o.a. blaas, oorsmeerklief, bloedvormend systeem, lever). De 22 verboden aromatische amines zijn lang niet allemaal onderzocht in proefdierstudies. De verbodslijst berust deels dus op de overeenkomstige structuuractiviteitsrelatie voor aromatische amines.

Van de relevante aromatische amines is alleen voor benzidine een kwantitatieve dosis-responsanalyse op basis van humane data beschikbaar. De uitkomst daarvan wijst erop dat de mens veel gevoeliger is voor de werking van benzidine dan het proefdier (factor 800 tussen de desbetreffende risico-specifieke doses). Dit wordt beschreven in RIVM (1999) en RIVM (2000). Een bredere vergelijking van de carcinogene potentie van aromatische amines in de mens ten opzichte van die in proefdieren is helaas niet mogelijk omdat de daarvoor benodigde informatie ontbreekt. In de RIVM-beoordelingen uit 1999 en 2000 werd de risico-specifieke dosis voor benzidine (zoals afgeleid uit humane dosis-responsdata) gebruikt en de potentie van andere aromatische amines ten opzichte van benzidine geschaald op basis van proefdiergegevens. Daarnaast werd in deze beoordelingen ook het extra kankerrisico berekend op basis van alleen proefdiergegevens. De uitkomsten van beide berekeningswijzen (humaan, proefdier) liepen sterk uiteen. In de RIVM beoordelingen (1999, 2000) zijn de verschillende onzekerheden in de dosis-responsanalyse besproken en is gewezen op de wenselijkheid van nader onderzoek om de discrepantie tussen de humane data en de proefdierdata beter te kunnen duiden. Methodologisch hebben humane data in de risicobeoordeling de voorkeur omdat extrapolatie van proefdier naar mens dan niet nodig is. Om deze reden is in de berekeningen in RIVM (2009) voor tatoeages de uit de humane gegevens afgeleide VSD (Virtually Safe Dose)¹ gebruikt. Deze berekeningen betroffen specifiek de blootstelling aan vrije aromatische amines direct na het aanbrengen van de tatoeage. In deze berekeningen is daarom uitgegaan van de gehalten vrije aromatische amines in de bemonsterde tatoeage-inkten (zonder dithioniet-toevoeging). De gehalten zoals gevonden na reductie met dithioniet zijn veel hoger en representeren de maximaal mogelijke hoeveelheid van het amine dat uit een azokleurstof vrijgemaakt zou kunnen worden. Resultaten van laboratoriumexperimenten wijzen erop dat afbraak van azokleurstoffen onder

¹ VSD: de risico-specifieke dosis in mg/kg lg/dag bij levenslange blootstelling overeenkomend met een extra kankerrisico van één op miljoen per leven.



invloed van zonlicht mogelijk is (Engel et al. 2010; Hohl 2014). In hoeverre dit in de praktijk daadwerkelijk over de tijd heen in het lichaam optreedt, is niet bekend.

4. Beantwoording vragen

Vraag 1

In hoeverre zijn er risico's voor consumenten die een tatoeage hebben laten zetten met een kleurstof die (precursors voor) aromatische amines bevat?

Antwoord:

Bij aanwezigheid van azokleurstoffen in tatoeages dient rekening gehouden te worden met het vrijkomen uit de tatoeage van aromatische amines. Aromatische amines zijn kankerverwekkend op basis van het beschikbare bewijsmateriaal. Enkele stoffen uit de groep zijn bekend als humane blaascarcinogenen. In proefdierstudies veroorzaakten aromatische amines tumoren in verschillende organen. Niet alle aromatische amines zijn onderzocht op carcinogene potentie maar op basis van structuuractiviteitsverwantschap is ook voor beperkt of niet onderzochte aromatische amines een genotoxisch carcinogene werking aannemelijk. De potentie van de individuele aromatische amines verschilt. De grootte van het mogelijke kankerrisico als gevolg aanwezigheid van azokleurstoffen in tatoeages is afhankelijk van hoeveel aromatische amine vrij aanwezig is dan wel naderhand vrijkomt en van de carcinogene potentie van het vrijkomende aromatische amine.

Vraag 2:

Is de voorlopige verkenning van het risico zoals beschreven in een eerder RIVM-rapport (RIVM 2009) nog bruikbaar bij deze risicobeoordeling, of zijn er nieuwe inzichten ten aanzien van bijvoorbeeld:

- a. *de omzetting van azokleurstoffen naar aromatische amines;*
- b. *de systemische beschikbaarheid van aromatische uit tatoeages;*
- c. *het gebruik van een "acute" VSD, berekend met behulp van een Dose Rate Correction Factor?*

Antwoord:

a. + b.:

Voor wat betreft de mate van omzetting van azokleurstoffen naar aromatische amines en de distributie van deze amines over het lichaam is geen (nieuwe) informatie beschikbaar. Wanneer aromatische amines inderdaad vrijkomen uit azokleurstoffen is distributie naar andere organen/weefsels aannemelijk. De berekeningen uit 2009 zijn gebaseerd op de hoeveelheid vrij in de tatoeage-inkt aanwezige aromatische amines. Hierbij is aangenomen dat de vrij in de tatoeage-inkt aanwezige aromatische amines in de periode direct na aanbrengen van tatoeage naar de systemische circulatie weglekken.

c.

Er zijn geen nieuwe inzichten met betrekking tot het gebruik van een "acute" VSD, berekend met behulp van een Dose Rate Correction Factor. Het gebruik van een acute VSD is gebaseerd op lineaire extrapolatie vanuit de chronische VSD. Deze benadering maakt het mogelijk het kortdurend verhoogde kankerrisico kwantitatief in te schatten en af te zetten tegen de in het milieu- en voedselbeleid gehanteerde risicogrenzen. Deze benadering wordt door het RIVM ook gebruikt in risicoberekeningen voor milieuincidenten (zie bv. Bos et al. 2004). Met de in 2009 berekende acute VSD kan de veronderstelde korte piekbelasting als gevolg van

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328



het vrijkomen van de vrij aanwezige aromatische amines direct na het plaatsen van tatoeage getoetst worden. Gezien de veel hogere concentraties die in de bepaling gevonden worden na reductie met dithioniet is het mogelijk dat in de periode nadien nog meer aromatische amine vrijkomt maar daarover is geen verdere informatie beschikbaar. Bij gebruik van proefdiergegevens zou een hogere VSD resulteren maar zoals aangegeven in paragraaf 3 verdienen in principe humane data de voorkeur (zie ook de beantwoording van de volgende vraag).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328

Overigens is desgewenst actualisering mogelijk van de voorlopige berekeningen voor tatoeages in RIVM (2009) op basis van de nieuwe monitoringsdata van NVWA. Daarvoor dient het RIVM echter wel te kunnen beschikken over meetgegevens van de concentraties vrije amines in de bemonsterde inkten.

Vraag 3:

Welke voor- of nadelen ziet het RIVM in de aanpak van de Danish EPA waarbij DMELs worden afgeleid voor individuele aromatische amines op basis van proefdierdata?

Antwoord:

Zoals al in aangegeven in de beoordelingen uit 1999 en 2000 zijn er in de dosis-responsanalyse voor de aromatische amines diverse onzekerheden. Het gebruik van de beschikbare humane data voor kwantificering van het risico leidt tot een duidelijk lagere VSD dan wanneer proefdiergegevens gebruikt worden. Destijds werd gewezen op de wenselijkheid van nader onderzoek om deze discrepantie beter te kunnen duiden. Dergelijk onderzoek is echter tot op heden niet uitgevoerd. In principe dienen humane data de voorkeur te krijgen boven proefdierdata omdat dan extrapolatie niet nodig is. Een belangrijke afweging hierbij is de kwaliteit van de humane data ten opzichte van de kwaliteit van de proefdierdata. In dit bijzondere geval zijn er aan beide kanten beperkingen. In deze situatie is het prudent de grotere gevoeligheid van de mens waarop de humane data voor benzidine wijzen, als worst case mee te nemen in de beoordeling.

Een probleem bij het gebruik van proefdierdata om DMELs af te leiden, is dat de proefdierdata voor individuele aromatische amines vaak van onvoldoende kwaliteit zijn. De Danish EPA heeft voor slechts twee amines DMELs afgeleid (Danish EPA 2012). De door het RIVM gekozen aanpak van schaling naar benzidine omzeilt dit probleem deels omdat de schaling plaatsvindt op basis van de uit proefdierdata afgeleide TD_{50} . De TD_{50} is anders dan een DMEL een 'centrale' schatting van de carcinogene potentie. Ook proefdierstudies van mindere kwaliteit kunnen een acceptabele TD_{50} -schatting opleveren. Aldus kan via de schaling naar benzidine een groter aantal aromatische amines meegenomen worden in de beoordeling.

Ten aanzien van de doorrekening van de DMELs naar limieten in de inkt is het bovenstaande uiteraard van belang (humane data leveren veel lagere risico-specifieke doses op dan proefdierdata). Daarnaast lijkt gezien de inherente onzekerheden in de kwantitatieve risicoanalyse zoals die op dit moment mogelijk is voor het vrijkomen van aromatische amines uit tatoeages (of deze nu uitgaat van humane data of van proefdierdata), een pragmatische keuze van de limiet veel meer voor de hand te liggen. De aantoonbaarheidsgrens lijkt daarbij een goede keuze.



Vraag 4:

In hoeverre deelt het RIVM de Deense schattingen van de hoeveelheid inkt in een tatoeage (die afwijken van de schattingen gebruikt in het RIVM-rapport uit 2009)?

Antwoord:

De hoeveelheid pigment in een tatoeage (mg/cm^2) is onderzocht in de studie door Engel et al. (2008). Na tatoeëren van humane huid en varkenshuid *in vitro* werd een range van 0,60 tot 9,42 $\text{mg pigment}/\text{cm}^2$ (gemiddeld 2.53 mg/cm^2) gevonden. Een recente studie met één proefpersoon liet een hoeveelheid van maximaal 0,8 $\text{mg pigment}/\text{cm}^2$ zien (Prior 2014). In een concept 'Position Paper' van de Raad van Europa wordt geconcludeerd dat de beschikbare gegevens beperkt zijn en wordt gesuggereerd dat het gemiddelde van 2,53 mg/cm^2 wellicht de beste beschikbare keuze is voor wat betreft overeenkomst met de praktijk (Raad van Europa 2014). Dit komt overeen met wat de Danish EPA aanneemt (2,5 mg/cm^2). In de RIVM rapportage (RIVM 2009) zijn de pigmenthoeveelheden teruggerekend naar geïnjecteerde hoeveelheid inkt omdat de door de NVWA gerapporteerde gehalten aromatische amines ook betrekking hadden op de inkt.

De keuze van de omvang van een tatoeage in de risicobeoordeling is arbitrair omdat de omvang van een tatoeage sterk verschilt van de ene consument ten opzichte van de andere. Sommige consumenten laten grote huidoppervlakken tatoeëren. In de voorlopige berekeningen uit 2009 is een default omvang van 100 cm^2 gekozen. Reeds bij deze omvang werd in een aantal gevallen een niet-verwaarloosbaar kankerrisico door vrije aromatische amines berekend. Het Duitse *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR) onderscheidde in een beoordeling uit 2011 een *normal case* van 600 cm^2 en een *worst case* van 4500 cm^2 (BfR 2012). Het Deense rapport uit 2012 geeft aan dat gemiddeld getatoeëerde huidgebied bij de mens wordt ingeschat op 454 cm^2 (2,5% van het totale huidoppervlak). In de limietberekening gebruikt de Danish EPA een omvang van 900 cm^2 . Zoals gezegd is de keuze van omvang van de tatoeage arbitrair. Het ligt voor de hand de keuze te laten afhangen van het doel van de berekening. Wanneer het doel is een algemeen geldende limiet af te leiden verdient een keuze gericht op de *worst case* de voorkeur. De betrouwbaarheid van een dergelijke limietberekening voor aromatische amines is echter hoe dan ook beperkt (zoals ook aangegeven bij vraag 3) en een pragmatische keuze van de bv. de aantoonbaarheidsgrens lijkt een betere optie.

Vraag 5:

Hoewel een exacte uitspraak over het individuele risico niet haalbaar lijkt, zou het gewenst zijn aan te kunnen geven of ook een heel kleine tatoeage al risico oplevert.

Antwoord:

Gezien de grote onzekerheid over het vrijkomen van aromatische amines gekoppeld aan verdere onzekerheden in de risicobeoordeling is hierover geen uitspraak mogelijk. De berekeningen uit 2009 lieten zien dat bij een beperkte tatoeage-omvang van 100 cm^2 alleen door de vrije aromatische amines direct na aanbrengen van tatoeage al een niet te verwaarlozen kankerrisico kan ontstaan. Additionele release van aromatische amines in navolgende jaren zou het risico verder verhogen. Het aangeven van een maximale omvang van een tatoeage met azokleurstoffen waaronder het kankerrisico verwaarloosbaar klein is, is al met al niet mogelijk.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328



Vraag 6:

In telefonisch overleg is besloten ook kort aandacht te geven aan het mogelijke extra risico verbonden aan laserbehandeling van tatoeages waarin azokleurstoffen aanwezig zijn.

Datum

16 april 2015

Onze referentie

NVWA/BuRO/2015/2328

Antwoord:

Zoals aangegeven in de voorlopige beoordeling uit 2009, zal naar verwachting laserlicht zorgen voor het vrijmaken van aromatische amines uit azokleurstoffen. Dit is gebaseerd op een *in vitro* experiment door Vasold et al. (2004), die bij relatief lage laserintensiteit (lager dan gebruikt in laserkliniek) omzetting van azokleurstoffen naar aromatische amines vonden. Verdere gegevens ontbreken. Gezien het door Vasold et al. (2004) gerapporteerde resultaat is het aannemelijk dat bij laserbehandeling van een azokleurstoffen bevattende tatoeage aromatische amines worden vrijgemaakt (zie ook het RIVM rapport van 2009). Dit kan leiden tot een duidelijk verhoogd kankerrisico.

6. Referenties

BfR (2011) Opinion No. 044/2011 from 1 July 2011. Some tattoo colours contain carcinogenic PAH.

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/some-tattoo-colours-contain-carcinogenic-pah.pdf>.

Bos P, et al (2004) Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: a pragmatic approach. *Toxicology Letters* 151, iss. 1, 43-50.

Danish EPA (2012) Chemical Substances in Tattoo Ink. Survey of chemical substances in consumer products. Report no. 116, 2012.

Engel E, F Santarelli, R Vasold, T Maisch, H Ulrich, L Prantl, B König, M Landthaler, W Bäumler (2008) Modern tattoos cause high concentrations of hazardous pigments in skin. *Contact Dermatitis* 58, 228-233.

Engel E, R Vasold, F Santarelli, T Maisch, NV Gopee, PC Howard, M Landthaler, W Baeumler (2010) Tattooing of skin results in transportation and light-induced decomposition of tattoo pigments – a first quantification in vivo using a mouse model. *Experimental Dermatology*, 19, 54–60.

Hohl C (2014) Analyzing target compounds in tattoo inks in light of legal restrictions - Strategies and their application. Kantonales Laboratorium Basel-Stadt Switzerland. Personal communication; presentation held at Technical Working Group Meeting on Tattoos and Permanent Make-up" (11 November 2014, Ispra-Italy).

IARC (2010) General discussion of common mechanisms for aromatic amines. IARC Monograph vol. 99. Pp. 41-54.

IARC (2012) 4-aminobiphenyl – IARC Monographs vol 100F. p.p 43-49.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-6.pdf>



Nijboer L (2014) Resultaten onderzoek van kleurstoffen voor tatoeages en permanente make-up in de periode 2008 – 2013. Concept NVWA rapport Juli 2014

Prior G (2014) Tattoo Inks: Analysis, Pigments, Legislation - An introduction to Tattoo Inks, their analysis, pigments in use, their chemical classes, present legislation in Europe, problems arising from incomplete laws, quantification of pigments and metals in the skin. Dr. Gerald Prior editor, epubli GmbH, Berlin, 2014, ISBN 978-3-8442-8611-3.

Raad van Europa (2014) Position Paper - Towards a toxicological risk assessment of tattoo chemicals and inks. PA/PH/COS (10) 27 2R Final Draft 06-10-2014.

RIVM (1999) Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from garment and footwear. RIVM Report 601503014. Auteurs: Zeilmaker MJ, Kroese ED, van Haperen P, van Veen MP, Bremmer HJ, van Kranen HJ, Wouters MFA, Janus J.

RIVM (2000) Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from tattoo bands, folders of paper, toys, bed clothes, watch straps and ink. RIVM Report 601503019. Auteurs: Zeilmaker MJ, van Kranen HJ, van Veen MP, Janus J.

RIVM (2009) Cancer risk assessment of azo dyes in tattoo inks. RIVM advies aan NVWA d.d. 11-01-2009. Auteurs: MJ Zeilmaker, PJCM Janssen

Vasold R, Naarmann N, Ulrich H, Fischer D, König B, Landthaler M and W Bäumler (2004) Tattoo pigments are cleaved by laser light-The chemical analysis in vitro provide evidence for hazardous compounds. Photochem. Photobiol., 80: 185-190.

Paraaf

Prof. dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
16 april 2015

Onze referentie
NVWA/BuRO/2015/2328