
Samenvatting

Dit advies gaat over wetenschappelijke ontwikkelingen die van belang zijn voor het toepassen van zogeheten onzekerheidsfactoren bij de bepaling van gezondheidskundige advieswaarden en bij toxicologische risicobeoordelingen. Met zulke factoren brengt men verschillen tussen proefdiersoort en mens, verschillen in gevoeligheid tussen mensen en onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens in rekening (hoofdstukken 1 en 2).

De commissie die het advies opgesteld heeft, richt het vizier op verschillende vakgebieden en methodieken. Binnen de toxicologie groeit het inzicht in de kinetiek en dynamiek van stoffen gestaag: men weet steeds beter hoe de opname, verdeling, omzetting en uitscheiding van stoffen verlopen en hoe daarbij een schadelijke interactie met organismen kan optreden. Een scala aan moleculaire analysetechnieken, celcultuurtechnieken en computersimulatiemodellen biedt hierbij de helpende hand. Dergelijke methodieken maken het ook steeds vaker mogelijk om kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen proefdier en mens te bepalen (hoofdstuk 3).

In hoofdstuk 4 gaat de commissie nader in op wat bij de huidige stand van kennis te zeggen valt over passende numerieke waarden voor de diverse onzekerheidsfactoren. Daarbij luidt het adagium: specifiek waar het kan, standaard bij gebrek aan beter.

Ook in de epidemiologie gaat de aandacht uit naar nieuwe wegen om de kwaliteit van het onderzoek en de zeggingskracht van de gegevens te vergroten. Belangrijke ontwikkelingen zijn gevalideerde methoden voor het schatten van

blootstellingen in het verleden, het gebruik van biomarkers (vroeg effecten waarvan bekend is dat ze later optredende gezondheidseffecten voorspellen) en statistische analysetechnieken om gegevens uit verschillende onderzoeken te combineren. Een onzekerheidsfactor voor het compenseren van tekortkomingen in de gegevens kan dan kleiner of zelfs overbodig worden (hoofdstuk 5).

Een ontwikkeling die zich parallel aan dit alles voltrekt is de opkomst van probabilistische methodieken. Het probleem bij standaard onzekerheidsfactoren is namelijk dat men niet weet hoe conservatief de gekozen waarden zijn. Deze moeilijkheid kan men het hoofd bieden door niet puntschattingen maar waarschijnlijkheidsverdelingen met elkaar te combineren. Men kan dan een lage percentielwaarde kiezen als uiteindelijke gezondheidkundige advieswaarde. Een goede communicatie met regelgevende instanties is hier van groot belang, omdat die deze methodieken nog niet officieel hebben geaccepteerd (hoofdstuk 6).

Er zijn ook situaties waarin maar weinig gegevens beschikbaar zijn over de toxiciteit van een stof. De commissie schetst enkele routes waarlangs men dan soms toch tot een afleiding van – meestal voorlopige of indicatieve – advieswaarden kan komen (hoofdstuk 7).

In het slothoofdstuk 8 zet de commissie haar belangrijkste aanbevelingen kort op een rij:

- Gebruik waar mogelijk steeds allometrische schaalfactoren.
- Als op basis van informatie over de toxische werking stofs specifieke onzekerheidsfactoren (*CSAF's: Chemical-Specific Adjustment Factors*) kunnen worden vastgesteld, zijn die altijd de eerste keus. Internationale samenwerking bij de bepaling van CSAF's dient te worden gestimuleerd.
- Inzicht in die toxische werking is gebaat bij een ruimere toepassing van nieuwe toxicologische analysetechnieken, zoals (Q)SAR's en *in vitro* methodieken, en modelleringstechnieken, zoals *physiologically-based kinetic models*.
- Parallel daaraan is een ruimere toepassing en verdere ontwikkeling van probabilistische methodieken nodig. Hiermee kan een belangrijke stap voorwaarts worden gezet ten opzichte van de 'klassieke aanpak', waarbij met standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren wordt gewerkt.
- Benaderingen om stoffen op basis van relatief weinig toxiciteitsgegevens gezondheidkundig te kunnen beoordelen staan de laatste jaren toenemend in de belangstelling. Het is belangrijk om ook initiatieven op dit gebied te stimuleren en te faciliteren.