

Hadden we maar meer geweten

Prof. dr. Gerard Mulder

Biecht of aanklacht?

Misschien zou een presentatie over de betrouwbaarheid van risicoschatting moeten beginnen met een biecht. Want de wetenschapper die zich waagt aan risicoschatting haalt zich zonden op de hals, wellicht doodzonden – om deze metafoor even aan te houden – als hij de risico's te laag inschat.

Maar, je kunt net zo goed verdedigen dat een presentatie over de betrouwbaarheid van risicoschattingen eerder een aanklacht moet zijn. Want er kan veel misgaan als het gaat om het omgaan met stoffen, als bijvoorbeeld een werkgever om meer winst te maken de risico's voor de werknemer te laag inschat. Dus toch maar een donderpreek?

Voordat u nu afhaakt: dit verhaal gaat wel over wetenschap. Maar over een wetenschappelijk proces dat zich moet vertalen in maatschappelijke relevantie. Zoals overigens heel veel – zoal niet alle – werk van de Gezondheidsraad waar het immers gaat om de vraag hoe de wetenschap behulpzaam kan zijn bij het maken van beleidskeuzes door de overheid. Ik moet, vrees ik, laten zien dat in het proces van risicoschatting, wetenschappelijk gezien, (dood)zonden bijna onvermijdelijk zijn.

Bij de risicoschatting gaat het om grenzen: die concentraties van stoffen waaraan een werknemer ten hoogste mag worden blootgesteld, wil hij of zij geen gezondheidsschade daarvan ondervinden. De vraag is dus: waar liggen die grenzen? Maar ook: waardoor wordt die grens bepaald, en is die zelfs wel te bepalen? Wie kan dat het beste doen? En vertrouwt men dan die grens? Tenslotte: welke risico's achten we aanvaardbaar?

In de wetenschap, zeker de exacte wetenschappen, proberen we, indien enigszins mogelijk, waterdichte redeneringen op te zetten en bewijzen te leveren. Overigens hebben ook filosofen dat gedaan; denk maar aan de van de wiskunde afgeleide

manier waarop Spinoza zijn bewijzen leverde over de meest fundamentele zaken voor de mens in ethiek en politiek. Of die even sluitend zijn als in de wiskunde, daarover kun je twisten. Ook fysici weten wel raad met waterdichte redeneringen, maar het begint al onzekerder te worden in de scheikunde. Bij de geneeskunde komen we echt op onzeker terrein; heel veel processen in het lichaam die betrokken zijn bij het gezond houden van een mens, begrijpen en kennen we immers (nog) niet. Maar kennis over die processen hebben we wel nodig bij het schatten van gezondheidsrisico's voor de mens.

Arbeid en gezondheid: Tegengestelde belangen?

Laat ik op Spinozaanse wijze beginnen met het beschrijven van de maatschappelijke achtergrond van het probleemgebied aan de hand van drie stellingen. Maar voor dat ik dit doe eerst enkele definities en axioma's:

De definities

1. Een *werknemer* is iemand die tegen vergoeding arbeid verricht zodat hij/zij daarvan gezond kan leven. Toelichting: als de vergoeding niet voldoende is, is hij een slaaf; en: gedwongen ongezond leven is geen leven.
2. *Gezondheid* is een toestand van volkomen lichamelijk, geestelijk en sociaal welbevinden, en dus niet alleen maar de afwezigheid van ziekte of gebrek (WHO).
3. *Risico* betreft de situatie waarin iets dat het welbevinden bedreigt, zich kan voordoen. Toelichting: een risico kan de gezondheid van de werknemer betreffen, maar ook de werkgelegenheid en de welvaart van werknemer en werkgever.
4. Een *werkgever* is iemand die door werknemers aan te stellen, een bedrijfsactiviteit in stand houdt en daarmee zijn inkomen veilig stelt.

De axioma's

1. Een werknemer wil zijn gezondheidsrisico's zo klein mogelijk maken.
2. Een werkgever wenst zijn financiële risico's zo klein mogelijk te maken.
3. De samenleving heeft arbeid nodig om de welvaart in stand te houden.
4. Geld is onmisbaar om de (huidige) samenleving in stand te houden.
5. De hoeveelheid geld is noodzakelijkerwijs beperkt.

De stellingen

Stelling 1: De belangen van werknemers en werkgevers staan tegenover elkaar.

Bewijs: De risico's van de werknemer zijn die van zijn gezondheid (definitie 1); die van de werkgever betreffen het in stand houden van zijn bedrijf (definitie 4).

Voorzieningen om de gezondheid van werknemers in stand te houden/te beschermen kosten geld. Doordat de beschikbare middelen beperkt zijn (axioma 5), zal veiligheid ten koste gaan van het bedrijfsrendement.

Stelling 2: De belangen van werknemers en werkgevers lopen parallel.

Bewijs: Als de werknemer geen vergoeding krijgt omdat er geen werk is, zal zijn gezondheid schade ondervinden (definities 1 en 2). Als de werkgever geen bedrijf in stand kan houden, bestaat hij niet meer (definitie 4). Daarom hebben werkgever en werknemer een gezamenlijk belang bij voldoende werkgelegenheid.

Toelichting 1: Verlies van werkgelegenheid ontstaat (onder meer) als de eisen die aan de werkgevers gesteld worden zo streng zijn dat hun activiteiten onmogelijk worden.

Toelichting 2: In een dergelijke situatie wijkt de werkgever uit naar gebieden waar de eisen minder streng zijn.

Stelling 3. De samenleving moet de spanning tussen stellingen 1 en 2 opheffen door regulering.

Bewijs. Zowel werknemers als werkgevers willen de risico's zo klein mogelijk houden (axioma 1 en 2), maar de financieel-economische gevolgen van die risico-beperking staan haaks op elkaar (axioma 5). Derhalve is er een overkoepelende instantie nodig die namens de samenleving optreedt: de overheid; zij dient één en ander te regelen opdat de samenleving functioneert en er voldoende geld beschikbaar is voor de gezondheid van alle burgers (axioma 3 en 4).

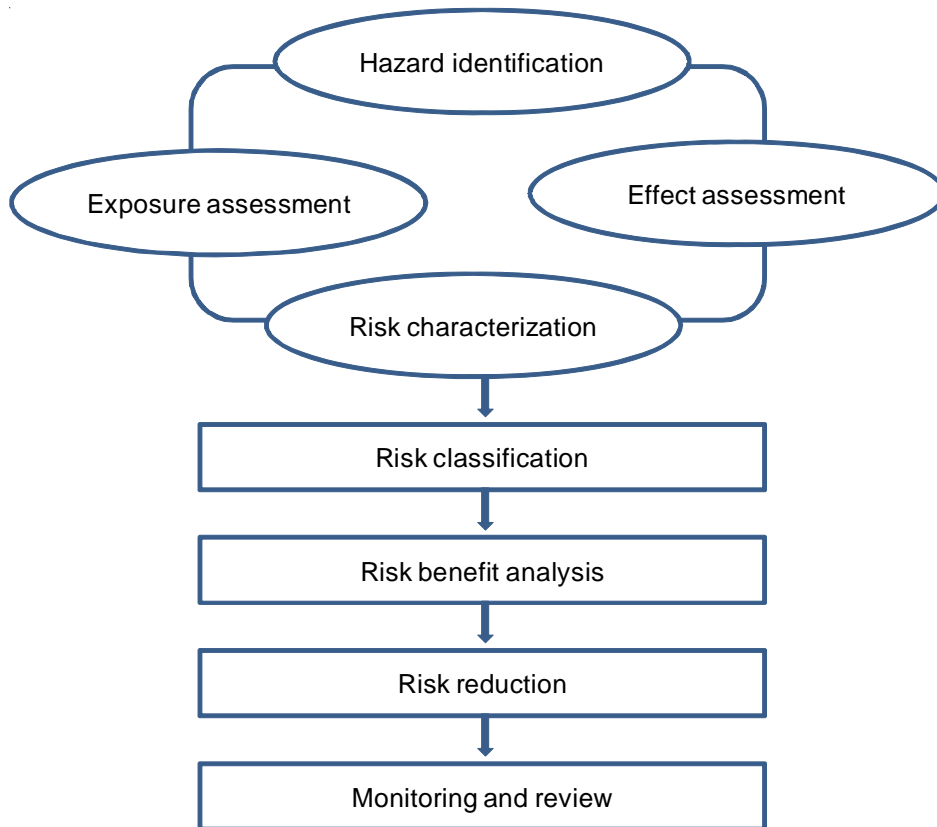
Het bovenstaande lijkt, op Spinozaanse wijze beredeneerd, geheel voor de hand te liggen. Maar stelling 1 en 2 zijn natuurlijk tegenstrijdig, en worden elk door verschillende partijen in de samenleving betrokken, of dat nu goed is voor de samenleving als geheel of niet. Die samenleving moet dus iets doen. Zij moet kiezen en zo wordt stelling 3 verschillend ingevuld door verschillende partijen in de samenleving, inclusief de politieke partijen.

In de afgelopen decennia hield die invulling – de regulering – in dat de overheid het veilig werken met stoffen in de werkomgeving zoveel mogelijk centraal reguleerde, via zogenaamde MAC (*maximaal aanvaarde concentratie*) waarden. Hierbij speelde de Gezondheidsraad een belangrijke rol als leverancier van ‘gezondheidskundige advieswaarden’: blootstellingsniveaus aan stoffen waarbij ook bij blootstelling gedurende het hele 40-jarige arbeidsleven, geen nadelige effecten op de gezondheid van de werknemers optreden. Deze advieswaarden werden vervolgens via de SER op hun economische consequenties en technische haalbaarheid getoetst door werkgevers en werknemers; daarbij kon geaccepteerd worden dat de gezondheidskundige advieswaarde werd overschreden als het hanteren van deze waarde tot sluiting van hele industrietakken zou leiden omdat de benodigde investeringen te hoog waren. In dergelijke gevallen werd in een SER-commissie door werkgevers en werknemers (de huidige subcommissie Grenswaarden stoffen op de werkplek) in overleg een waarde voorgesteld die economisch en technisch haalbaar was én eventueel (zeer) beperkte gevolgen voor de gezondheid van de werknemers had. Deze waarde werd meestal daarna door de minister als MAC-waarde vastgesteld, waarbij het wel de bedoeling was te eniger tijd die MAC-waarde te verlagen tot de gezondheidskundige advieswaarde. Sinds enige tijd is dit systeem veranderd, waardoor de overheid meer op afstand is komen te staan, en de verantwoordelijkheid voor stofbeleid voor het grootste deel bij de werkgever is neergelegd. Deregulering dus. Gezien stelling 3 die ik u zojuist voorlegde, misschien niet zo verstandig, ook al zorgt de regelgeving, in elk geval op papier, wel voor mogelijke invloed van de werknemers.

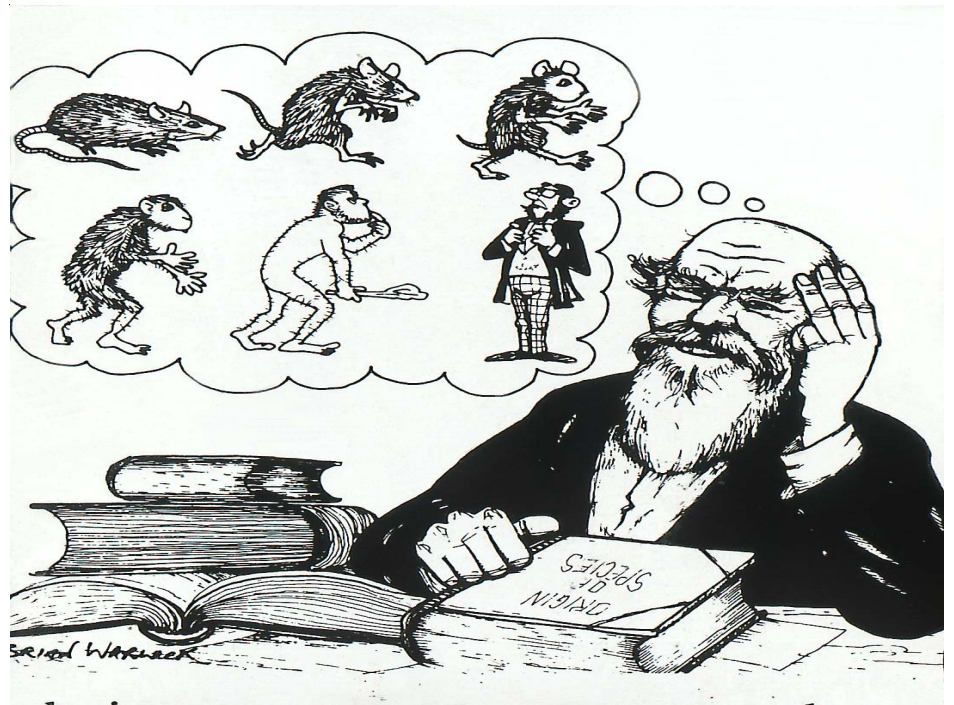
Nu eerst de vraag: hoe doen we die risicoschatting en hoe betrouwbaar is die.

Enkele problemen in de huidige risicoschatting

Risicoschatting, het woord zegt het al, betreft een schatting en is dus per definitie geen exacte wetenschap. Hoewel de gevolgen ervan wel ingrijpend kunnen zijn: als de werknemer wordt blootgesteld aan een concentratie van een stof die in feite te hoog was, dan heeft de risicoschatter een ernstige fout gemaakt. En de werkgever lijdt onnodig schade wanneer die waarde te scherp is gesteld.



Het grootste probleem waarmee we worstelen in een verantwoorde risicoschatting is het gebrek aan gegevens. Hadden we maar meer geweten! Meestal hebben we één of twee dierproeven – van soms dubieuze kwaliteit – en maar zelden beschikken we over voldoende gegevens die aan de mens zelf zijn ontleend. En zelfs mét mens-gegevens is het vaak nog erg moeilijk om grenswaarden af te leiden, zoals we onlangs moesten vaststellen toen we in de Gezondheidsraad de risico's van asbest moesten kwantificeren. Vaststellen dat asbest mesotheliomen veroorzaakt is gemakkelijk genoeg. Maar de dosis-effect-relatie voor asbest-mesotheliomen vaststellen, is enorm moeilijk doordat in de beschikbare epidemiologische studies erg onzeker is in welke mate de betrokkenen (ook zij die ondanks blootstelling geen mesotheliomen hebben gekregen) blootgesteld geweest zijn aan welke concentraties asbeststof. Terwijl de overheid van ons verwacht dat we met een getal komen



dat precies aangeeft welke concentratie asbest aanleiding geeft tot tumoren bij hoeveel mensen; alsof het gaat om een rekensommetje met maar één uitkomst. De eerste activiteit in de risicoschatting is vaststellen wat de relevante ongewenste effecten van de stof zijn in de mens: de zogenaamde *hazards*. Dierproeven helpen hierbij, maar zijn niet absoluut voorspellend (zie bijvoorbeeld *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32, 2000, 56). Zaken als reproductietoxiciteit, sensibilisatie en effecten op cognitieve vermogens zijn vaak nauwelijks uit dierproeven af te leiden (laat staan uit *in vitro*-experimenten).

Op basis van de gevonden *hazards* moet vervolgens worden geschat hoe de dosis-effect-relatie voor de mens zou kunnen zijn, zodat een schatting gemaakt kan worden van het te verwachten effect bij een gedefinieerde blootstelling. Traditioneel beperkte dit proces zich tot het vaststellen van een *no observed adverse effect level* (NOAEL). Tegenwoordig proberen we een *bench mark dose*-benadering toe te passen, waarbij gebruik wordt gemaakt van alle effectgegevens, en de relatie tussen dosis en effect beter wordt gedefinieerd; vaak echter laten de beschikbare gegevens dit laatste maar moeilijk toe. Toch moeten we een risico voor de blootgestelde mens bepalen, en liefst met een dosis-werkings-curve. Gegeven al deze onzekerheden én de interindividuele variatie in gevoeligheid tussen mensen: een heksentoer.

De standaardoplossing in de risicoschatting is vervolgens dat er onzekerheidsfactoren worden gebruikt om het gebrek aan gegevens te compenseren. Daarbij wordt bijvoorbeeld bij de extrapolatie van gegevens in een diersoort naar de mens aangenomen dat de ‘gemiddelde’ mens voor een bepaalde stof misschien wel tien keer zo gevoelig is als die diersoort. Dit soort onzekerheidsfactoren blijft een heel erg ongemakkelijk hulpmiddel, want de gekozen waarde is vrijwel nooit hard wetenschappelijk te onderbouwen.



Riscoschatting voor ethanol op de werkplek

Laten we terugkeren naar de alledaagse werkelijkheid en eens kijken wat we vandaag de dag doen om het risico van het gebruik van een stof op de werkvloer in te schatten; hoe dat valt in de samenleving. Een mooi voorbeeld is ethanol. Een complicatie hier is natuurlijk dat het gaat om een stof die vele toepassingen kent, niet alleen in de werkomgeving als contaminant, maar ook als nuttige en nodige stof: denk aan desinfectie in de ziekenhuissfeer. En *last but not least*: als genotmiddel, nog belangrijker dan roken.

De Gezondheidsraad heeft zich ook over alcohol en zijn gevaren moeten buigen, zelfs via meerdere commissies. De Commissie GBBS deed de arbeidsaspecten (Ethanol: evaluation of the health effects from occupational exposure, GR 2006/06OSH), een andere commissie boog zich over risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding (GR 2004/22).

Nu zou je zeggen dat er bij een dergelijke stof een overvloed aan gegevens moet zijn om een risicoschatting op te baseren. Als dit zo is dan hoef je die risicoschatting niet te baseren op diergegevens, maar kun je gegevens in de mens zelf gebruiken. Voor de arbeidsomgeving gaat het om waarden voor twee categorieën effecten: de effecten bij kortdurende maar hoge blootstelling (pieken), en de effecten bij langdurige blootstelling: respectievelijk de 15 minuten – en 8 uur – waarden. Deze waarden geven aan wat de concentraties gemeten over en periode van 15 minuten dan wel 8 uur (de hele werkdag) maximaal mogen zijn.

Bij ethanol-pieken zou het kunnen gaan om een effect op het centrale zenuwstelsel (CZS): immers, als de coördinatie van de werknemer aangetast raakt, dan kan hij in alle mogelijk ongelukken verzeild raken. Gelukkig zijn er voldoende gegevens om een grens vast te stellen, en dan blijkt dat irritatie van luchtwegen al bij lagere concentraties een grote probleem is dan de CZS-effecten. Deze irritatie is bij 3000 mg/m³ van relatief milde aard (kuchen, droge keel), en men zou die effecten acceptabel kunnen vinden. Maar het doel van de waarde is géén effect, en dus werd op grond van veel gegevens de grens van 1900 mg/m³ aangehouden.; economisch gezien is uiteraard de hogere waarde aantrekkelijker, want die vereist minder dure voorzorgen. Omdat het gaat om gegevens in de mens, hoeft hier geen onzekerheidsfactor gebruikt te worden.

Maar als het gaat om chronische alcoholblootstelling dan wordt het lastiger. In de eerste plaats omdat voor werknemers die nooit alcoholische dranken gebruiken, de blootstelling op het werk de enige is die telt, terwijl de meeste werknemers buiten de werkomgeving wel alcohol gebruiken. Voor de gezondheidkundige advieswaarde moeten we ons wel op die blauwe-knoop-werknemers richten, maar dat betekent tegelijkertijd dat de meeste werknemers veel hoger worden blootgesteld, zij het buiten werktijd. Dat is overigens hun eigen risico. Het betekent ook dat in de meeste gevallen de blootstelling op de werkplek veel kleiner is dan die in de vrije

tijd; waar hebben we het dan over? Maar de werknemer die nooit alcohol gebruikt moet het uitgangspunt zijn, ook al gebruikt misschien wel 90% (veel meer) alcohol buiten werktijd.

Een tweede probleem doet zich vervolgens voor bij het vaststellen van het relevante effect. Wat blijkt? Alcoholische dranken zijn verantwoordelijk voor kanker op diverse plekken in het lichaam: de slokdarm, borstklier en lever. Dit is door een onafhankelijke instantie als de International Agency on Research of Cancer (IARC) vastgesteld, op basis van epidemiologie van alcoholgebruik. Dus vandaar die aanduiding 'alcoholbevattende dranken'. Maar er is weinig twijfel dat het om ethanol zelf gaat. Uit goed epidemiologisch onderzoek blijkt dat het gebruik van elke dag één glaasje al leidt tot een verhoging van de borstkankerincidentie met 10%, zowel bij vrouwen als bij mannen. Per jaar overlijden in Nederland ongeveer 3.500 vrouwen aan borstkanker. Een deel daarvan zal op rekening geschreven kunnen worden van alcoholgebruik; maar als we dit getal even als uitgangswaarde nemen, betekent het dagelijks gebruik van één glaasje ongeveer een toename met 350 overleden vrouwen per jaar. Voor mannen is dit getal veel lager omdat daar de incidentie van borstkanker heel laag is, vergeleken bij vrouwen.

Standaardprocedure in dit soort gevallen is dat vastgesteld wordt of deze carcinogene werking een gevolg is van genotoxiciteit (dus DNA-schade) of van een indirect mechanisme (waardoor bestaande DNA-schade met andere oorzaak versneld resulteert in een neoplasma). In het geval van alcohol hebben we hier weer een probleem: de testen die er zijn geven aan dat alcohol zelf niet mutageen is, maar wel chromosoomschade kan veroorzaken. Het is waarschijnlijk dat het belangrijkste afbraakproduct van ethanol, acetaldehyde, daarvoor verantwoordelijk is. Deze metaboliet is namelijk direct genotoxisch en veroorzaakt bovendien kanker in dierproeven. De Commissie GBBS kon dan ook niet veel anders dan ethanol tot genotoxisch carcinogene stof verklaren, met als gevolg dat er geen veilige drempel is: er moeten dan risicogetallen afgeleid worden die aangeven hoe groot het risico is op sterven als gevolg van kanker bij een bepaalde blootstelling. Op grond hiervan werd berekend dat er een kans van 4 op de 1000 is om te sterven aan borstkanker als gevolg van 40-jarige beroepsblootstelling aan 1300 mg/m³ ethanol (afgeleid van het risico bij vrouwen). Op het gebruikelijk ook berekende nog lagere niveau van 4 op de 100.000 werknemers die sterven als gevolg van borstkanker (bij 13 mg/m³)

doet zich nog een complicatie voor: ook de meest verstokte blauwe-knoper heeft een lage concentratie ethanol in z'n bloed, als gevolg van endogeen metabolisme of ethanol in de gewone voeding. Als gevolg daarvan verliest extrapolatie naar het ethanolniveau waarbij 4 op de 100.000 mensen sterven aan kanker zijn betekenis.

De commissie had ook kunnen kiezen voor een niet-genotoxisch mechanisme, maar acht dit gegeven de evidente carcinogeniteit in de mens onverantwoord, tenzij er een sluitende verklaring voor die carcinogeniteit in de mens zou zijn die geen (directe) genotoxiciteit vereist. In dat geval zou een veilige grenswaarde afgeleid moeten worden van gegevens over dat mechanisme. Helaas is daar geen enkele informatie over, en dus kan de commissie in feite geen andere keus maken.

Stikstofdioxide

Een ander voorbeeld is stikstofdioxide. Ook hier kon een waarde voor kortdurende (15 minuten) blootstelling worden afgeleid uit de gegevens in de mens. Beneden 1 mg/m^3 was er in een grote database (van overigens niet te hoge kwaliteit) geen irritatie meetbaar. Ook hier zou men kunnen zeggen: ach, een beetje reversibele irritatie kan toch geen kwaad? En vanuit een commercieel oogpunt is dat ook goed verdedigbaar. Maar het uitgangspunt van de gezondheidskundige advieswaarde is: geen effecten (bij de overgrote meerderheid van de blootgestelden, want er zal altijd wel iemand extreem gevoelig zijn).

Voor een 8 uren-waarde was het minder eenvoudig. Epidemiologie was niet bruikbaar, want de gegevens waren niet eenduidig te interpreteren. Hier had de commissie uitsluitend de beschikking over dierproeven met meer of minder deficiënties. De effecten varieerden van emfyseem tot hypertrofie/hyperplasie in de long. Uiteindelijk heeft de commissie alle diergegevens op een rij gezet en daaruit geconcludeerd dat 0.4 mg/m^3 een veilige grens opleverde. Maar deze waarde is wel zo laag dat in sommige omgevingen de buitenlucht die de fabriek inneemt voor ventilatie eerste gezuiverd zou moeten worden omdat de omgevings-concentratie aan stikstofdioxide al hoger is. Het is duidelijk dat dan een compromis nodig is, waarover werkgever en werknemers het eens zijn. Een onafhankelijke publieke instantie, zoals de SER, kan zo'n compromis dat op brede ondersteuning kan rekenen goed voorbereiden. Helaas missen we nu een dergelijke instantie sinds de nieuwe wet op de arbeidsomgeving is ingevoerd.

Een perfecte risicoschatting zonder proefdieren met als resultaat een gegarandeerd veilige werkomgeving: science fiction?

Het voorgaande maakt duidelijk dat we iets heel anders moeten doen om een ideale situatie te bereiken, zeker gezien de onmiskenbare weerzin in de maatschappij tegen dierproeven.

Wat levert nu de nabije toekomst op? Allereerst de *hazard*-kant. Tot nog toe werden dierproefresultaten gebruikt voor de risicobeoordeling, afgezien van die paar stoffen waarvoor we voldoende epidemiologiegegevens hebben. Maar daarvoor heb je grote groepen langdurig blootgestelde mensen nodig en die zijn er (gelukkig) meestal niet; in elk geval niet voor de meeste stoffen waarvoor we veilig werken willen bereiken. Dus dan toch maar de dierproef, ook al is de voorspellende waarde, zeker in kwantitatieve zin, beperkt. Bovendien is het ondenkbaar dat we de risico's van alle stoffen die we tegenwoordig gebruiken met dierproeven zouden kunnen afdekken: daarvoor zijn gewoon niet genoeg ratten en muizen of zelfs maar deskundigen beschikbaar om de proeven uit te voeren en te beoordelen. Dit wordt zichtbaar in de nieuwe Europese regelgeving onder het acroniem REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restrictions of CHemicals) waar de uiteindelijke doelstelling is dat voor alle stoffen en hun mengsels die op de markt zijn of komen, door de producent de benodigde toxiciteitgegevens worden aangeleverd en van een risicoanalyse voorzien. Daarover later iets meer.

Een oplossing lijkt mogelijk – zij het op termijn, maar dan wel voor heel veel stoffen, zoals voor REACH nodig – als we gebruik maken van slimme methoden met celcultures en *high throughput screening*, technieken waarbij duizenden stoffen via robotsystemen binnen bijvoorbeeld één dag kunnen worden geëvalueerd op een bepaald type effecten. Dat vereist overigens wel veel voorwerk. De National Research Council in de USA heeft eind 2007 een rapport gepubliceerd, 'Toxicity Testing in the 21st century', waarin een commissie van deskundigen haar visie heeft gegeven op de gewenste en mogelijke ontwikkelingen. Ze stelt wel dat er een periode van mogelijk wel twintig jaar nodig is voordat de regelgeving volledig aangepast kan zijn aan haar plannen. Plannen die er op neer komen dat gewerkt gaat worden met celcultures van voornamelijk menselijke oorsprong, met behulp van *high throughput*-methoden. Er is met name veel onderzoek nodig omdat de

commissie niet inzet op de klassieke orgaanfunctietesten, maar op zogenaamde *toxicity pathways*, dat wil zeggen cellulaire signaalprocessen waarvan de verstoring leidt tot schadelijke effecten die voor de mens relevant zijn. Denk daarbij aan een analoon uit de farmacologie, waar we dit concept al langer kennen: receptoren. Zo heeft elke stof die bepaalde bèta-receptoren blokkeert een voorspelbaar patroon van orgaanspecifieke effecten. Op soortgelijke wijze zou het vaststellen dat een stof een bepaald *toxicity pathway* beïnvloedt voorspellend zijn voor bepaalde toxische effecten in specifieke weefsels en organen. In dat geval hoeft je niet meer al die weefsels apart te testen. Dergelijke verstoring kan worden gedetecteerd met bijvoorbeeld *omics*-technieken, maar vooral via cellulaire processen die *high throughput* meetbaar zijn. Uitgangspunt is dus het vaststellen van verstoring van cellulaire processen die leiden tot gezondheidsschade. Door een enorm uitgebreide onderzoeksinspanning moeten deze worden geïdentificeerd voor de toxiciteit die voor de mens relevant is, zodat via die *high throughput screening* in de toekomst (vrijwel) geen dierproeven meer nodig zijn, en toch de veiligheid van de mens kan worden gegarandeerd. De commissie richt zich overigens, gegeven haar opdracht, primair op de blootstelling in het milieu, die onder de EPA (Environmental Protection Agency) valt, dus in het algemeen zeer lage blootstelling. De EPA heeft inmiddels een aantal grote screeningsprojecten gestart, waaronder ToxCast (www.epa.gov/ncct/toxcast), dat een begin maakt met dit programma. Het ASAT (Assuring Safety without Animal Testing) initiatief in Nederland kan goed aansluiten bij projecten als ToxCast; de doelstellingen lopen immers parallel.

Misschien is er toch reden om wat optimistischer te zijn dan de erg voorzichtige tijdsschatting van de NRC-commissie: misschien kan het sneller dan in twintig jaar. Het National Cancer Institute (NCI) in de USA heeft een batterij van zestig humane cellijnen die in de loop der jaren in moleculair detail zijn gekarakteriseerd. Door samenwerking van een enorm aantal groepen in de USA is van elk van die cellijnen in detail vastgesteld wat de activiteit van een groot aantal bekende enzymen, signaaltransductiefactoren, enzovoort is. Deze celbatterij wordt gebruikt om te testen of stoffen kans maken cytostatica te zijn en om via patroonherkenning vast te stellen via welk moleculair mechanisme ze werken. Het testen is gerobotiseerd en het enige dat nodig is, is het bepalen van de concentratie waarbij de groei van die cellen 50% minder snel is dan in de controle (een ED50) in die zestig cellijnen. Dankzij het feit dat we zoveel weten over de biochemie en celfysiologie van al die

cellen kan vervolgens met behulp van bioinformatica-methoden vastgesteld worden hoe de stof werkt op moleculair niveau (<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>; Nature Reviews Cancer 6, 2006, 813).

Nu is mijn verwachting dat het gebruik van deze cellijnen in combinatie met het meten van cellulaire parameters – zoals intracellulaire pH, mitochondriële activiteit, celmembraan- potentiaal, en een snel toenemende lijst van cellulaire processen – het mogelijk maakt om via *high throughput* een afdoende aantal parameters te bepalen om de *hazards* van elke stof of stoffencombinatie te bepalen, en hun concentratie-afhankelijkheid (zie bijvoorbeeld Science 306, 2004, 1194; Nature Reviews Molecular Cell Biology. 8, 2007, 839; Science 321, 2008, 263; Nature Reviews Drug Discovery. 8, 2009, 567). Daartoe wordt het patroon van de effecten geanalyseerd aan de hand van bekende stoffen waarvan het effect in de mens bekend is. Veel geneesmiddelen, maar ook sommige stoffen uit de werkomgeving, kunnen hiervoor gebruikt worden: daarvan is bekend welke relevante effecten optreden, en dus zijn de patronen in die cellijnen bekend (bijvoorbeeld Archives in Toxicology. 80, 2006, 605). Maar bedenk, een *hazard* is geen risico. Deze fase van *hazard*-identificatie is naar mijn mening geen science fiction maar haalbaar op de wijze zoals het NCI dat georganiseerd heeft. Wat nodig is zijn:

- keuze van (eventuele) additionele cellijnen
- keuze van celparameters die celfuncties meten
- ijken van het systeem met (veel) stoffen waarvan de effecten in de mens bekend zijn
- validatie met een stoffenset waarvan de effecten ook bekend zijn.

Er doet zich dan overigens wel een probleem voor dat aandacht behoeft: de biotransformatie van stoffen in het lichaam. Elk van de ontstane metabolieten heeft een eigen toxiciteitsprofiel en draagt dus bij aan de toxiciteit die *in vivo* ontstaat. Er bestaan grote verschillen in metabolisme, vooral maar niet uitsluitend in kwantitatieve zin, tussen de mensen. In veel cellijnen zijn die biotransformatie-enzymen niet of maar zeer beperkt aanwezig. Er zal dus voor gezorgd moeten worden dat hiervoor voorzieningen worden getroffen, hetzij door de cellijnen te voorzien van die enzymen via *genetic engineering*, hetzij door de metabolieten afzonderlijk te testen.

Vervolgens zal er een stap gemaakt moeten worden naar de kinetiek van de stof in de mens bij realistische blootstellingsniveaus. Voor geneesmiddelen wordt dit uiteraard altijd al in de mens zelf gemeten, maar voor industriële stoffen zal dit niet snel worden gedaan. Zelfs voor pesticiden waarvan vastgesteld kan worden dat mensen er aan worden blootgesteld, is het niet mogelijk dergelijk onderzoek te doen, terwijl dat wel uiterst nuttig zou zijn om de risico's van de mensen die toch blootgesteld worden te beperken.

Tegenwoordig worden steeds vaker zogenaamde PB-PK (*PhysiologyBased Pharmacokinetics*) modellen opgesteld voor stoffen, waardoor de gedetailleerde farmacokinetiek in de mens kan worden voorspeld: de bloed- en weefselconcentraties van de stof en zijn metabolieten na blootstelling via de mond of de long. Dat is van belang voor de extrapolatie van proefdiergegevens naar de mens: als we de relatie tussen blootstelling, plasmaconcentraties van de stof én effecten in proefdieren kennen, kunnen we de resultaten extrapoleren naar de mens – PK-PD (Pharmacokinetic-Pharmacodynamic) modelling – zelfs als er geen gegevens in de mens zelf zijn. Helaas zijn dergelijke PK-PD-, maar ook PB-PK- gegevens slechts voor een zeer beperkt aantal stoffen beschikbaar, en vereisen ze nog steeds dierproeven. Wanneer we dus die proeven achterwege laten, moeten de modellen gebaseerd worden op de concentratie-werkingsrelaties in *in vitro*-werk. Dat zal een stevige inspanning van farmacokinetici vereisen, maar opnieuw, hier lijken geen principiële problemen te liggen. Bovendien kunnen dan ook de al genoemde genetische verschillen in de menselijke populatie worden meegenomen in de simulatieprogramma's.

Gaat dit werken? Het grote voordeel van een dergelijke operatie is dat het *high throughput* kan gebeuren; veel van de vereiste methoden zijn al beschikbaar en vereisen alleen maar een gecoördineerde actie zoals bij het NCI is gebeurd en nog steeds voortgaat. Blijft alleen de onbekende kans dat je iets mist dat relevant is. Vooralsnog weten we niet of die kans groter of kleiner is dan bij het gebruik van dierproeven. Wat wel zeker is, is dat we erg vaak een uitspraak moeten doen die gebaseerd is op veel te weinig gegevens. We doen dan naar eer en geweten een uitspraak die gebaseerd is op *expert judgement*. Maar eigenlijk is dat een wetenschappelijke zonde, want het is geen 'harde wetenschap'. De boetedoening is dan ook duidelijk: we gebruiken extra onzekerheidsfactoren om het risico te beperken. Met

als gevolg dat de grenzen misschien overdreven laag liggen. Waarmee we dan opnieuw zondigen doordat de economie er soms ten onrechte onder lijdt.

Of risicoschatting gebaseerd op een proefdiervrije methode meer gevaren met zich mee brengt voor de werknemer valt niet te zeggen. In ieder geval moet de kiezer die zich sterk maakt voor de Partij van de Dieren zich realiseren dat hij wellicht een deel van de onzekerheid die nu ten koste gaat van de proefdieren gaat leggen bij de mensen, als namelijk de proefdiervrije benadering minder betrouwbaar is. En al is het ongepast om met zekerheid te beweren dat die wél betrouwbaar is. Helemaal uitsluiten kan ik het niet. De wetenschap kan daar op dit moment geen antwoord op geven.

Samenvatting en conclusies

1. Als het gaat om het *totaal* vervangen van dierproeven door proefdiervrij onderzoek om de veiligheid van stoffen te evalueren, moet de conclusies helaas zijn dat dit op dit moment volstrekt onmogelijk is: we hebben geen idee hoe we deze veiligheid zouden moeten evalueren zonder dierproefgegevens. De groepen die beweren dat *risk assessment* nu al kan met *cel cultures* enzovoort bedriegen de samenleving: ze behoren de burger ook te vertellen dat die dan zelf de risico's van de proefdieren moet overnemen. Ik denk dat hun voorstellen dan een stuk slechter zouden vallen bij de burger, die vaak dierproeven heel erg vindt en zich dus gemakkelijk laat misleiden door de volstrekt onjuiste beweringen van die groepen. Wel zie ik, zoals ik aangaf, goede mogelijkheden voor de toekomst, maar dat vereist nog veel, jarenlang onderzoek. Hartung heeft onlangs opgesomd welke hordes genomen moeten worden voordat proefdiervrije *risk assessment* zelfs maar in zicht komt (Toxicological Sciences 109, 2009, 18). Maar toch, het ASAT-programma – onlangs gestart is in NL – kan zeker helpen om te komen tot een proefdiervrije *risk assessment*.

2. Zelfs als *in vivo*-gegevens van dierproeven beschikbaar zijn, blijft het evalueren van die gegevens een kwestie van weten en geweten. Meestal zijn die gegevens onvolledig en deficiënt, en moet een conclusie berusten op het zo goed mogelijk interpreteren van de beperkte gegevens: *best scientific judgement* heet dat. Daarbij is het essentieel dat in dit proces deskundigen van verschillende disciplines participeren: toxicologen, pathologen, epidemiologen, deskundigen op het gebied van de blootstelling, enzovoort. En om het vertrouwen van de buitenwereld in de conclusies van een dergelijke commissie te behouden, moeten deze deskundigen onafhankelijk van een werkgever kunnen oordelen.
3. Het 'naar eer en geweten' rickt mogelijk eerder naar willekeur dan naar wetenschap. Vandaar dat gestreefd wordt naar protocollen waarin de te volgen handelwijze zo gedetailleerd mogelijk wordt vastgelegd. Helaas beperkt zich een dergelijk protocol binnen de meeste delen van het *risk assessment* tot het beschrijven van een procedure, want de beschikbare gegevens zijn zelden voldoende gedetailleerd (behalve voor geneesmiddelen) om minimumeisen te kunnen stellen aan de vereisten in inhoudelijke zin. De REACH-actie geeft nu wel de mogelijkheid om op dit punt tot harmonisatie te komen, en dus veel meer volgens een standaardprotocol informatie te verkrijgen. Dan zullen ook de meer verfijnde methoden – zoals probabilistische benaderingen – beter tot hun recht komen. Toch zal in de afweging nog steeds de noodzaak blijven bestaan keuzes te maken: vinden we iets 'nog net wel erg' of 'net niet meer'. De werkgever en werknemer kunnen daarover zeker van mening verschillen.
4. Kan *risk assessment* in de toekomst beter? In principe: ja, want meer weten (bijvoorbeeld door REACH) betekent minder onzekerheid, en dus wordt het dan minder een gewetenskwestie. Toch blijft ook hier afweging onvermijdelijk; risicoacceptatie speelt hierbij een belangrijke rol. Als bijvoorbeeld ten gevolge van een geneesmiddel een beperkt aantal patiënten overlijdt, kan zo'n geneesmiddel van de markt worden gehaald, terwijl niemand erover piekert om bergbeklimmen te verbieden, ook al vallen daar veel meer doden. Verbeteren kan, maar het vereist wel een grote financiële investering. Zo kan onderzoek naar de kinetiek van een stof in relatie tot de effecten (PBPK en PKPD; zie boven) leiden tot een betere schatting van de risico's, inclusief de variatie in genetische- of *life style*-kenmerken in de populatie. Voor een stof

met een geringe omzet of winstmarge is dergelijk onderzoek niet gauw betaalbaar. Gaat die stof dan van de markt?

5. Biedt REACH een oplossing voor de onzekerheid in de risico's voor werknemers? Met zekerheid zal er meer informatie beschikbaar komen nu de industrie verplicht is die aan te leveren. Maar de praktische problemen die de komende jaren optreden zijn legio. Zo beoordeelt het bureau in Helsinki de *risk assessments* die door de industrie aangeleverd worden alleen maar steekproefsgewijs. En is de capaciteit die nodig is voor al dit onderzoek zodra de lagere-volume stoffen aan de orde komen simpelweg niet beschikbaar voor de komende vele, vele jaren. Toch is dit initiatief op termijn een belangrijke stap vooruit. Wel dient men te beseffen dat de risicoschatting in dit verband door de betreffende industrie zelf wordt uitgevoerd: de zo gewenste onafhankelijkheid is er dan niet.
6. Risicoacceptatie is beslissend voor rust op de werkplek. En die ontstaat ten eerste door gewenning aan een risico en ten tweede door vertrouwen in de manier waarop de te accepteren risico's worden beheerst. De burger is gewend aan verkeersdoden en stopt toch vol vertrouwen in zijn auto. Ik noemde de bergbeklimmer al. Voedingssupplementen worden vol vertrouwen door gezondheidsbewuste consumenten ingenomen (ook al is de veiligheid in sommige gevallen meer dan dubieus), en aan onze kinderen geven we vol vertrouwen ritalin als ze wat druk zijn (dat noemen we dan ADHD, en dan mag dat), ook al zijn de langetermijneffecten (als ze er zijn) onbekend. Vertrouwen van de werknemer is essentieel in het veilig werken op de plek waar blootstelling aan stoffen optreedt. We hadden een goed drietrapsstelsel in Nederland, waarbij de Gezondheidsraad de gezondheidskundige advieswaarde afleidde, de SER-subcommissie 'MAC-waarden' (waarin werkgevers en werknemers zitting hebben) een advies deed over een haalbare waarde, die geregeld boven de GR-waarde lag, en die de minister dan tot MAC verhief met de bedoeling dat die MAC-waarde ooit samen zou vallen met de GR-waarde. Helaas is dit transparante systeem verdwenen: in het kader van de deregulering kwam het ter discussie, zagen de werkgevers hun kans en liep het werk in de subcommissie MAC-waarden vast in afwachting van het nieuwe systeem. Wellicht een wat gekleurde interpretatie van mijn kant, maar zo is de geschiedenis wel te verstaan. REACH biedt hier geen oplossing, want zoals boven gezegd: het zal nog jaren, zo niet decennia

duren voor alle stoffen geregistreerd zijn. Het zou erg triest zijn als door dit veel minder transparante systeem het vertrouwen van de werknemers in de veiligheid op de werkplek verdwijnt. Ik heb overigens de indruk dat dit vertrouwen in Nederland wel een stootje kan hebben. Maar zomaar kan er iets fout lopen. De electromagnetische-golven-discussie is natuurlijk een extreem voorbeeld van een non-probleem dat toch in het beleid een rol blijkt te spelen. Onlangs heeft – *of all papers* – de NRC een stuk gepubliceerd waarin de kwaliteit van het drinkwater op niet mis te verstane wijze (je zou er bang van worden) werd besproken. Gelukkig was en is het terechte vertrouwen in de kwaliteit van ons drinkwater zo groot dat deze publicatie – voor zover mij bekend – niet tot problemen heeft geleid, maar vertrouwen komt te voet en gaat te paard.

We kunnen alleen de wetenschappelijk onderbouwing van de risicoschatting versterken als we meer weten; als we ook op een verstandige manier de dierproef weten terug te dringen zonder daarmee een concessie te doen aan betrouwbaarheid van risicoschatting, zullen we in de nabije toekomst steeds minder vaak hoeven te zeggen: ‘Hadden we maar meer geweten’. In de tussentijd moeten we gewetensvol handelen als wetenschapper en proberen ernstige fouten te vermijden. En wanneer het mis gaat, tja, dan moeten we ter biecht en hopen dat iemand zegt: ‘Absolvo te ...’

