
**Toxicologische advieswaarden
voor blootstelling aan stoffen**

**Toxicology-based recommended
exposure limits**

Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen

Gezondheidsraad: Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr 1996/12, Rijswijk, 29 augustus 1996

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden.
Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. Rijswijk:
Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/12.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-124-1

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen *11*

1 Inleiding *17*

1.1 Commissie, vraagstelling, werkwijze *17*

1.2 Opzet van het rapport *18*

1.3 Achtergrond *18*

2 Begrippenkader *23*

2.1 Blootstelling, effect en respons *23*

2.2 Gezondheid en gezondheidsschade *24*

2.3 Werkingsmechanismen *27*

2.4 Afleiden van toxicologische advieswaarden *29*

3 Informatie over de toxiciteit van een stof *31*

3.1 Integraal toxiciteitsprofiel *31*

3.2 Humane gegevens *32*

3.3 Dierproeven *34*

3.4 In vitro-experimenten *35*

3.5 Biokinetiek en biodynamiek *35*

3.6 Structuur-activiteitsrelaties (SAR's) *36*

3.7 Combinatiewerking van stoffen *36*

3.8 Conclusies en aanbevelingen *37*

4	Toxicologische advieswaarden en het voorspellen van gevolgen	41
4.1	Blootstelling-responsrelaties	41
4.2	Gezondheidskundige advieswaarden	43
4.3	Voorspellen van mogelijke gezondheidsschade	44
4.4	Conclusie en aanbeveling	45

Literatuur 47

Bijlagen 51

A	Vraagstelling	53
B	De commissie	55
C	Methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden	57

Engelse vertaling 61

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Vooraf

Het in dit rapport gebezigde begrip *toxicologische advieswaarde* is nieuw. Het heeft betrekking op de dosis of concentratie van een stof die bepaalde gevolgen voor de gezondheid in een blootgestelde bevolking teweegbrengt. Bij het afleiden van een toxicologische advieswaarde worden alleen gegevens over de giftigheid van een stof en de interpretatie van die gegevens door deskundigen in ogenschouw genomen. De *gezondheidskundige advieswaarde*, die is gericht op het voorkómen van voor de gezondheid schadelijke effecten, is een bijzondere toxicologische advieswaarde.

Toxicologische advieswaarden

Met haar stoffenbeleid beoogt de Nederlandse overheid onder meer de gezondheid van de mens te beschermen tegen de mogelijk schadelijke inwerking van stoffen die door menselijk handelen in het milieu zijn gebracht. Daartoe stelt zij grenzen aan de concentraties van stoffen in bodem, water, lucht, voedsel e.d. Grondslag voor die grenswaarden vormen door deskundigen afgeleide *gezondheidskundige advieswaarden*. Blootstelling aan concentraties gelijk aan of kleiner dan die advieswaarde, ook gedurende lange tijd, zal de gezondheid van een blootgestelde en diens nakomelingen naar redelijke verwachting niet schaden. Voor sommige stoffen wordt ten behoeve van het stoffenbeleid geen gezondheidskundige advieswaarde maar een bepaalde *toxicologische advieswaarde* afgeleid; bij voortdurende blootstelling aan een

concentratie gelijk aan die waarde is de kans dat een voor de gezondheid schadelijk effect optreedt, naar redelijke verwachting niet groter dan een nader gespecificeerde, kleine waarde. Voor zogeheten genotoxische kankerverwekkende stoffen is het in Nederland gebruikelijk om een toxicologische advieswaarde af te leiden met als uitgangspunt een extra kans op kanker van 1 op de miljoen bij levenslange blootstelling (een door de overheid als verwaarloosbaar beschouwd niveau). Een gezondheidskundige advieswaarde is te beschouwen als een bijzondere toxicologische advieswaarde, namelijk de waarde waarbij de kans op een voor de gezondheid schadelijk effect naar redelijke verwachting juist nul is.

Naast de genoemde grenswaarden hanteert de overheid ook andersoortige normen. Een voorbeeld zijn interventiewaarden; bij overschrijding van de interventiewaarde neemt de overheid maatregelen om de gezondheid te beschermen of verplicht ze anderen tot het nemen van dergelijke maatregelen. Ook aan interventiewaarden liggen toxicologische advieswaarden ten grondslag: blootstelling aan concentraties onder de desbetreffende toxicologische advieswaarde in nader aan te geven blootstellingsomstandigheden zal de gezondheid naar redelijke verwachting slechts tot op een zekere - nader te omschrijven - hoogte schaden. Een voorbeeld zijn interventiewaarden bij episoden van verhoogde luchtverontreiniging.

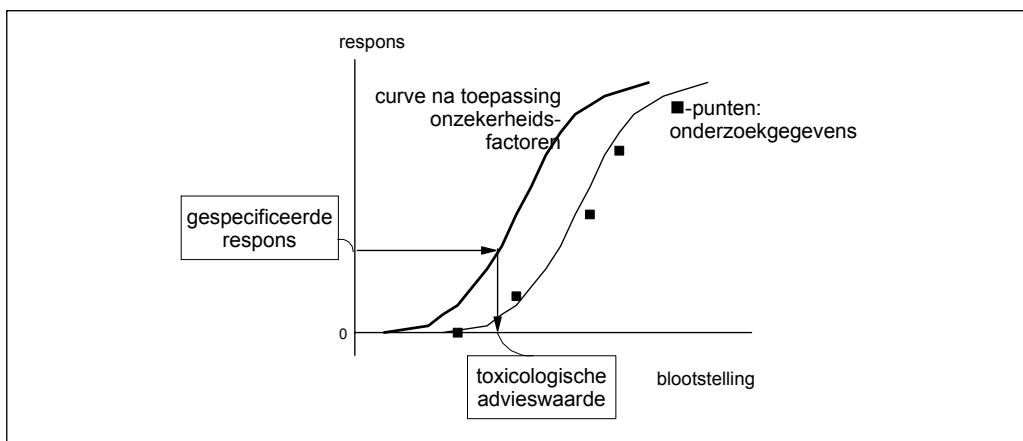
Dit rapport

In het voorliggende rapport bespreekt de Commissie 'Afleiding gezondheidskundige advieswaarden' van de Gezondheidsraad (kortweg: de commissie) hoe in het algemeen uit toxiciteitsgegevens en de resultaten van epidemiologisch onderzoek toxicologische advieswaarden voor stoffen kunnen worden afgeleid. Daarmee geeft ze een aanzet tot een herziening en uitbreiding van het rapport van de zogeheten Commissie Van Genderen van de Gezondheidsraad uit 1985. Aanleiding vormde de wetenschappelijke discussie in de afgelopen tien jaar over het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden. Daarnaast blijkt de overheid steeds meer behoefte te hebben aan inzicht in de effecten die optreden bij bepaalde, vaak onvermijdelijke niveaus van blootstelling en de omvang van het optreden van die effecten - de respons - binnen de blootgestelde bevolking.

Het voorliggende rapport bevat geen uitputtende bespreking van het genoemde onderwerp. In overeenstemming met de door de voorzitter van de Gezondheidsraad gestelde taak geeft de commissie aan op welke punten bijstelling of aanvulling van het eerdere rapport gewenst is en welke onderwerpen de Gezondheidsraad nader in studie zou moeten nemen.

Centrale plaats voor blootstelling-responsrelaties

Het onderzoek naar de schadelijke werking van een stof is thans in belangrijke mate gericht op het vaststellen van blootstellingsniveaus waarbij schade niet is te verwachten. De commissie bepleit om het verkrijgen van inzicht in het verband tussen blootstelling en respons centraal te stellen. Uit zo'n verband kunnen dan op een systematische wijze toxicologische advieswaarden worden afgeleid. Schematisch gezien komt het voorstel van de commissie neer op hetgeen in onderstaande figuur is afgebeeld.

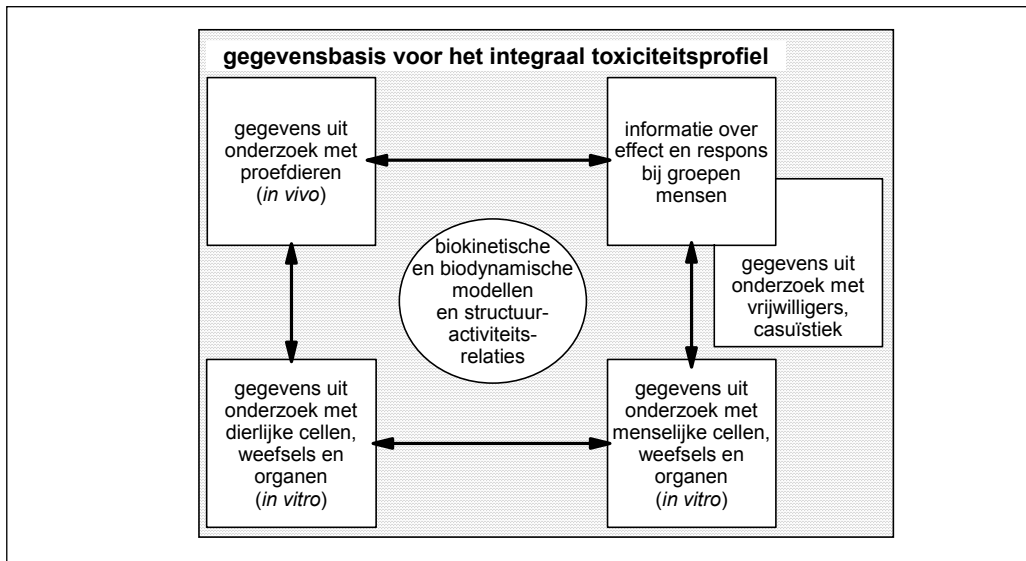


De afleiding van een toxicologische advieswaarde geschiedt in een aantal stappen. Allereerst wordt getracht uit de beschikbare dierexperimentele of epidemiologische gegevens blootstelling-responsfuncties af te leiden voor voor de mens schadelijke effecten. Door het toepassen van onzekerheidsfactoren komt men tot een blootstelling-responsfunctie die de grondslag vormt voor de te bepalen toxicologische advieswaarden. Deze onzekerheidsfactoren brengen onder meer de onzekerheid in rekening bij de extrapolatie van dier naar mens en de onzekerheid over verschillen in gevoeligheid tussen de leden van de te beschermen bevolking. Deze procedure moet garanderen dat naar redelijke verwachting de kans op het optreden van gezondheidseffecten bij de blootgestelden niet wordt onderschat.

Integraal toxiciteitsprofiel

Gegevens over de invloed van blootstelling aan een stof op de gezondheid zijn afkomstig uit verscheidene bronnen. De commissie beveelt aan deze gegevens zoveel mogelijk in samenhang te beschouwen. Daarbij kunnen modellen voor de lotgevallen

van een stof in het lichaam (biokinetiek) en voor de werking van een stof of zijn omzettingsproducten in een doelwitorgaan (biodynamiek) behulpzaam zijn. Ook algemeen inzicht in het verband tussen chemische structuur en werkzaamheid van een stof zou in dit verband dienstig kunnen zijn. Die benadering, die de commissie aanduidt als het verkrijgen van een integraal toxiciteitsprofiel, biedt naar haar mening de beste waarborg voor een optimaal gebruik van de beschikbare gegevens en voor een effectieve en efficiënte sturing van het toxiciteitsonderzoek. Dat kan ook leiden tot vermindering van het benodigde aantal dierproeven. In onderstaande figuur is de gegevensbasis voor het integraal toxiciteitsprofiel samengevat.



Aanbevelingen

De commissie meent dat het in verband met het opstellen van het integraal toxiciteitsprofiel van een stof het aanbeveling verdient om:

- het ontwikkelen van methoden om de blootstelling bij epidemiologisch onderzoek beter te schatten en het toepassen van biomarkers voor het bepalen van de blootstelling en het vroegtijdig opsporen van effecten te stimuleren
- gegevens over de biokinetiek en biodynamiek van een stof een belangrijke rol te laten spelen bij de extrapolatie van dier naar mens en van de ene blootstellingsroute naar een andere
- nadere informatie te verzamelen over de betrouwbaarheid van de huidige biokinetische en biodynamische modellen

- het toepassen van dergelijke modellen bij het protocollaire toxiciteitsonderzoek te bevorderen, dat daardoor kan worden gestuurd via beslisbomen, hetgeen de doelmatigheid ten goede komt
- methoden en procedures van onderzoek bij vrijwilligers naar de biokinetiek en de omzetting van een stof in het lichaam te stimuleren
- de toepassingsmogelijkheden van structuur-activiteitsmodellen bij het beoordelen van de risico's van blootstelling aan stoffen voor de gezondheid van de mens nader te onderzoeken, omdat dergelijke modellen de doelmatigheid van het toxiciteitsonderzoek kunnen bevorderen.

Afleiden van gezondheidkundige advieswaarden

Voor het afleiden van *gezondheidkundige advieswaarden* is in Nederland en ook daarbuiten de zogeheten NOAEL*-onzekerheidsfactor-benadering in zwang (deze methode stond centraal in het rapport van de Commissie Van Genderen). De gezondheidkundige advieswaarde wordt verkregen door de NOAEL te delen door een factor die onzekerheden in de beschikbare gegevens en in het vertalen van de gegevens naar de te beschermen bevolkingsgroep in rekening brengt. In de praktijk worden sporadisch andere methoden toegepast. De commissie meent dat er behoefte is aan methoden die op systematische manier gebruik maken van gegevens over de relatie tussen blootstelling en respons. In het bijzonder de zogeheten 'benchmark dose'-benadering is volgens haar in dit opzicht veelbelovend. Alvorens deze benadering als alternatief kan worden ingevoerd, is echter meer ervaring met het toepassen ervan nodig. De commissie beveelt aan om voor een reeks van stoffen die in het verleden in het kader van het arbeidsomstandigheden- en het milieubeleid zijn beoordeeld, gezondheidkundige advieswaarden af te leiden met de 'benchmark dose'-methode. Zo kan worden vastgesteld welke gegevens benodigd zijn om de methode te kunnen toepassen en welke vragen zich bij de extrapolatie van BMD naar advieswaarde voordoen.

Nadere rapportage

Nadere rapportage door de Gezondheidsraad acht de commissie gewenst over:

- de interpretatie van de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek
- de methodiek voor het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel en de relaties tussen de verschillende typen toxiciteitsonderzoek

* NOAEL: no observed adverse effect level. Het is het hoogste blootstellingsniveau waarbij in proefdieren of bij mensen geen nadelig, aan de blootstelling toe te schrijven, effect op de gezondheid is waargenomen.

- hoe bij het afleiden van toxicologische advieswaarden rekening kan worden gehouden met de toxicologie van (complexe) mengsels en met co-factoren als geluid, stank, hitte, trillingen en psychosociale factoren
- de methodiek van het benutten van responsgegevens bij het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden, zij het na het beschikbaar komen van de resultaten van een studie naar de toepassingsmogelijkheden van de ‘benchmark dose’-benadering; bijzondere aandacht verdient in dat geval het extrapoleren van blootstelling-responsverbanden naar het blootstellingstraject waar gegevens ontbreken.

De commissie meent dat de aanbevelingen van de Commissie Van Genderen hun geldigheid nog niet hebben verloren. De wenselijkheid van een inzichtelijke procedure bij het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden - en voor andere typen toxicologische advieswaarden geldt dit evenzeer - wordt thans breed onderschreven. Op onderdelen verdienen de eerdere bevindingen aanvulling, en de commissie heeft die zojuist aangegeven. Door de nu aanbevolen benadering te volgen en bij het toxiciteitsonderzoek het accent te leggen op het verkrijgen van inzicht in het verband tussen blootstelling en respons, kunnen alle typen stoffen binnen eenzelfde beoordelingskader worden gebracht.

Inleiding

1.1 Commissie, vraagstelling, werkwijze

In 1985 publiceerde de Gezondheidsraad het rapport ‘Uitgangspunten voor normstelling’¹. Daarin gaf de Commissie Van Genderen* aan hoe advieswaarden ter bescherming van de mens op inzichtelijke wijze uit een toxicologische beoordeling van stoffen kunnen worden afgeleid. Het rapport beperkte zich tot advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen.

De voorzitter van de Gezondheidsraad stelde in 1993 de ‘Stuurgroep Afleiding gezondheidkundige advieswaarden’ in. Deze stuurgroep kreeg tot taak om na te gaan of het rapport van de Commissie Van Genderen aan herziening toe is, en, zo ja, deze herziening voor te bereiden. De Raadsvoorzitter stelde deze vraag omdat sedert 1985 in de wetenschappelijke literatuur uitgebreid is gediscussieerd over methoden om, ten behoeve van het overheidsbeleid, uit toxicologische gegevens advieswaarden af te leiden. Ook andere benaderingen dan de methode van de Commissie Van Genderen passeerden daarbij de revue. Verder wordt de overheid steeds meer met vragen geconfronteerd over de aard en omvang van de effecten die bij bepaalde blootstellingsniveaus zouden kunnen optreden. Het verschaffen van houvast bij het beantwoorden van die vragen vereist een uitbreiding van de aanpak van de Commissie Van Genderen.

* Prof dr H van Genderen was voorzitter van die commissie.

De stuurgroep kreeg in juli 1995 de status van een commissie van de Gezondheidsraad, zoals bedoeld in de artikelen 27 en 30.1 van de Gezondheidswet. De Raadsvoorzitter vroeg de commissie op korte termijn een ‘programmeringsadvies’ op te stellen, dat zou moeten aangeven welke onderdelen methoden voor het afleiden van advieswaarden nadere studie door de Raad verdienen. De vraag van de voorzitter is vermeld in bijlage A en de samenstelling van de commissie in bijlage B.

Het voorliggende rapport bevat het bedoelde ‘programmeringsadvies’. Concept-teksten werden voorbereid door dr RA Woutersen van TNO Voeding te Zeist in opdracht van de Gezondheidsraad en in samenspraak met dr WF Passchier van het secretariaat van de Gezondheidsraad.

1.2 Opzet van het rapport

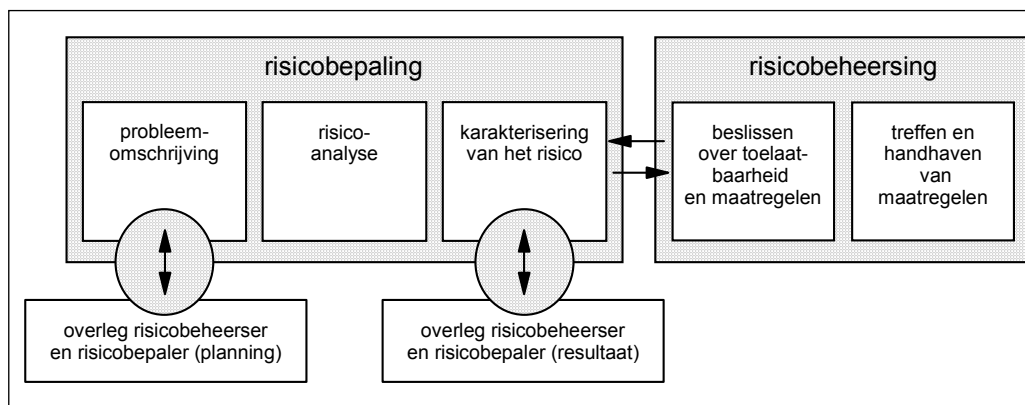
Hoofdstuk 1 besluit met een schets van de achtergrond waartegen de aanbevelingen van de commissie moeten worden gezien. Die achtergrond wordt in hoofdstuk 2 nader ingekleurd, waarna de commissie in hoofdstuk 3 de gegevens bespreekt die aan een oordeel over de risico’s van blootstelling aan een stof ten grondslag liggen. In hoofdstuk 4 komt het afleiden van advieswaarden aan de orde. De conclusies en aanbevelingen van de commissie zijn opgesomd in de samenvatting aan het begin van het rapport.

1.3 Achtergrond

Risicobepaling en risicobeheersing

Menselijk handelen kan de gezondheid van mens en milieu schaden, bijvoorbeeld door blootstelling aan stoffen die door het handelen vrijkomen. Het beoordelen van de aan het handelen verbonden risico’s en het nemen van maatregelen om ze te beheersen valt te structureren als een proces van risicobepaling en risicobeheersing (zie o.a. figuur 1 in het rapport ‘Niet alle risico’s zijn gelijk’ van een andere commissie van de Gezondheidsraad²). Onderdeel van de fase van risicobepaling is het nagaan op welke wijze de gezondheid kan worden geschaad en wat het verband is tussen blootstelling aan stressoren (waaronder stoffen) en schadelijke effecten. Op risicobepaling volgt risicobeheersing*. In die fase worden vragen beantwoord als: is het risico toelaatbaar,

* De termen ‘risicobepaling’ en ‘risicobeheersing’ zijn de pendanten van de Engelse begrippen ‘risk assessment’ en ‘risk management’. Het laatste begrip wordt in de literatuur in uiteenlopende betekenissen gebruikt. De hier gegeven betekenissen komen overeen met die van de Amerikaanse Environmental Protection Agency. In kringen van deskundigen op het terrein van arbeidsomstandigheden duidt ‘risk management’ veelal alleen de laatste stap in figuur 1 aan, te weten het treffen en handhaven van maatregelen. Weer anderen laten ‘risk management’ slaan op het gehele



Figuur 1 Samenhang tussen risicobepaling en risicobeheersing.

en: welke maatregelen kunnen worden getroffen om het risico (verder) in te perken. Risicobeheersing vormt het domein van de beleidsverantwoordelijken.

Effecten van stoffen

De toxicologische beoordeling van stoffen, dat wil zeggen het vaststellen van de toxische eigenschappen van stoffen en van verbanden tussen blootstelling en toxisch effect, is onderdeel van de risico-analyse. Naar de mening van de commissie is die beoordeling vooral een taak van deskundigen. Zoals in figuur 1 is aangegeven, hebben deskundigen contact met beleidsverantwoordelijken over de presentatie van hun bevindingen (karakterisering van het risico), in het bijzonder in relatie tot het doel van de beoordeling. Het resultaat van dat overleg is van invloed op de wijze waarop bij de beoordeling met onzekerheden en met lacunes in kennis wordt omgegaan.

Normstelling

In de fase van risicobeheersing wordt beslist over de toelaatbaarheid van het risico. De bijdrage van blootstelling aan een stof tot het risico wordt daarbij veelal getoetst aan normen die de grens aangeven tussen te aanvaarden en niet te aanvaarden blootstelling. Voorbeelden van dergelijke normen zijn de MAC-waarde voor een stof in de lucht op de werkplek, de concentratie die overeenkomt met het in het milieubeleid vastgesteld maximaal toelaatbare risiconiveau, en de toegestane dagelijkse inname* van een stof met het voedsel. Aan de normen liggen wetenschappelijk overwegingen met betrekking tot de toxiciteit van een stof ten grondslag, uitgedrukt in de vorm van 'toxicologische

proces van risicobepaling, risicobeoordeling en het treffen van maatregelen.
* vaak ook aanvaardbare dagelijkse inname (acceptable daily intake) genoemd

advieswaarden'. Het afleiden van deze waarden is een onderdeel van de fase van risicobepaling (risico-analyse en risicokarakterisering).

Toxicologische advieswaarden

In 'Uitgangspunten voor normstelling' stond het afleiden van 'advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen' centraal. De Commissie Van Genderen omschreef 'advieswaarde' als:

schatting van het hoogste, nog gezondheidskundig verantwoorde niveau van blootstelling aan een stof*

Uit de omschrijving en de toelichting volgt dat bij overschrijding van de advieswaarde** effecten die schadelijk zijn voor de gezondheid van de blootgestelden, niet meer met redelijke zekerheid zijn uit te sluiten. Bij blootstelling die overeenkomt met de advieswaarde of lager is dat wel het geval, ook als sprake is van blootstelling jaar in jaar uit.

Het begrip advieswaarde van de Commissie Van Genderen is verbonden met een bepaalde opvatting over de toxische werking van een stof, namelijk dat een drempelwaarde van de blootstelling is aan te geven waarbij of waaronder geen voor de gezondheid schadelijk effect te verwachten is. Voor bepaalde typen mutagene, carcinogene en immunotoxische stoffen lijkt het niet goed mogelijk, noch theoretisch, noch experimenteel, zo'n drempelwaarde vast te stellen. De Commissie Van Genderen betrok deze stoffen niet in haar rapport.

De huidige commissie kiest een breder uitgangspunt. Zij beoogt alle typen stoffen en werkingsmechanismen, althans in principe, in haar beschouwing te betrekken. De commissie richt zich in dit rapport daarom primair op het vaststellen van de relaties tussen blootstelling en het optreden van gezondheidseffecten. Met behulp van die verbanden moeten *toxicologische advieswaarden* worden afgeleid. Het begrip toxicologische advieswaarde omschrijft de commissie als:

niveau van blootstelling aan een stof dat, rekening houdend met lacunes in kennis en met onzekerheid over de interpretatie van toxiciteitsgegevens, naar redelijke verwachting niet leidt tot een kans op optreden van

* De Commissie Van Genderen liet deze definitie vergezeld gaan van de volgende toelichting: De advieswaarde wordt aangegeven als maximale dagelijkse dosering, of als maximale concentratie in één of meer milieucompartmenten, inclusief drinkwater en voedingsmiddelen. Deze waarde dient tot stand te komen op grond van een zo objectief mogelijke beoordeling van de toxicologische gegevens door deskundigen en met inachtneming van een veiligheidsfactor. De gegeven advieswaarden zullen in het algemeen vergezeld zijn van aanwijzingen voor de gebruiksmogelijkheden en beperkingen

** De commissie duidt het begrip 'advieswaarde' van de Commissie Van Genderen aan als 'gezondheidskundige advieswaarde'. Zie verderop.

een nader omschreven gezondheidseffect in een nader omschreven bevolkingsgroep groter dan een nader omschreven waarde.

Volgens deze omschrijving moet bij elke toxicologische advieswaarde dus worden aangegeven:

- wat het gezondheidseffect is waarop de waarde betrekking heeft
- wat de hoogste kans op optreden van dat effect is
- voor welke bevolkingsgroep de advieswaarde geldt.

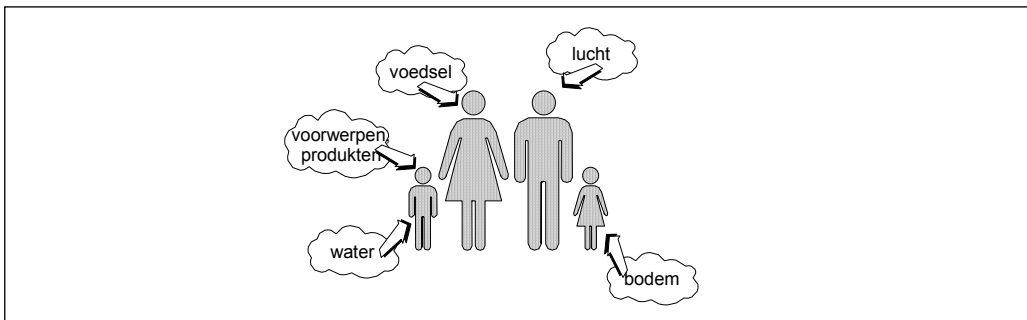
Verder is het noodzakelijk te vermelden wat ‘niveau van blootstelling’ inhoudt: gaat het om kortdurende of chronische blootstelling, is de blootstelling eenmalig of intermitterend e.d. Aan de omschrijving van toxicologische advieswaarde ligt de overweging ten grondslag om bij het in rekening brengen van de onzekerheden de schadelijke werking van de stof op de gezondheid niet te onderschatten.

Het advieswaarde-concept van de Commissie Van Genderen, door de huidige commissie aangeduid als *gezondheidskundige advieswaarde*, is een bijzonder geval van een toxicologische advieswaarde. Bij een blootstelling gelijk aan of kleiner dan de gezondheidskundige advieswaarde is de kans op optreden van een voor de gezondheid schadelijk effect naar redelijke verwachting nul.

Begrippenkader

2.1 Blootstelling, effect en respons

Het in contact komen met een stof kan leiden tot een lokale toxische werking en tot opname van de stof in het lichaam. In het laatste geval zorgen transport- en omzettingsprocessen er voor dat de stof en zijn omzettingsproducten organen bereiken en vervolgens daar deelnemen aan of inwerken op de biochemische processen. Is er sprake van een verstoring van die processen, dan kan een nadelige invloed op de gezondheid het gevolg zijn. In het ergste geval kan dit leiden tot sterfte.



Figuur 2 Voornaamste vormen van blootstelling aan een stof.

Onder *blootstelling* verstaat de commissie het in aanraking komen van een organisme met een stof zó dat deze vervolgens op het organisme kan inwerken. De belangrijkste blootstellingsroutes zijn in figuur 2 schematisch aangegeven. Inwerking

op het organisme vindt plaats na inademing, na inslikken of via de huid. Wil men de blootstelling in maat en getal uitdrukken, dan is het nodig op te geven hoe lang en hoe vaak iemand in aanraking is geweest met welke concentratie van de stof in lucht, water, voedsel, enz.³.

Men spreekt ook van *inwendige* blootstelling. In navolging van de Commissie Van Genderen verstaat de commissie daaronder de hoeveelheid van een stof die zich in het lichaam bevindt. Ze gebruikt daarvoor bij voorkeur de term 'lichaamsbelasting' ('body burden'). Voor het effect in organen is de mate waarin de lichaamsbelasting *biologisch beschikbaar** is van belang. De hoeveelheid in het lichaam is niet alleen afhankelijk van de ingenomen of toegediende hoeveelheid, maar ook van de snelheid waarmee stoffen worden omgezet, afgebroken en verwijderd.

De commissie maakt geen onderscheid tussen de begrippen *dosis* en *dosering*, en spreekt bij voorkeur van dosis. Onder dosis verstaat ze de toegediende of ingenomen hoeveelheid van een stof per eenheid van lichaamsmassa. Hoewel deze grootheid dimensieloos is**, raadt zij aan getalswaarden van de dosis te laten volgen door 'eenheden' als g/kg of mg/kg.

De gevolgen van de blootstelling worden aangeduid met de begrippen effect en respons. De commissie hanteert de volgende omschrijving:

- *effect*
De reactie van een organisme (mens of dier) - op de korte of de lange termijn - op de blootstelling aan een stof. Voorbeelden van effecten zijn: veranderingen in morfologie, fysiologie, bloeddruk, groei, ontwikkeling of levensduur.
- *respons*
De fractie personen in de blootgestelde bevolkingsgroep bij wie een bepaald effect optreedt ten gevolge van de blootstelling (of: de fractie dieren in de blootgestelde groep waarbij een bepaald effect optreedt ten gevolge van de blootstelling).

2.2 Gezondheid en gezondheidsschade

Gezondheid als resultante van diverse factoren

De auteurs van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning herkennen in het begrip gezondheid vijf elementen⁴. Gezondheid:

- is een optimale aanpassing aan gegeven omstandigheden, of optimaal functioneren
- bestaat als een dynamisch evenwicht of wisselwerking tussen endogene en omgevingsfactoren

* Dat wil zeggen: aanwezig is in een vorm waarin de stof in wisselwerking kan treden met cellen of biologisch belangrijke moleculen.

** In de toxicologie wordt de hoeveelheid van een stof meestal in massa-eenheden uitgedrukt.

Tabel 1 Factoren die de gezondheidstoestand bepalen.

<i>exogene factoren</i>
omgevingsfactoren
leefstijl
sociale omgeving

<i>endogene factoren</i>
erfelijke factoren
verworven eigenschappen

<i>volksgezondheidsbeleid</i>
preventie
gezondheidsvoorlichting
gezondheidszorg

- kent zowel fysieke als psychische als sociale aspecten
- speelt zich af op organisch, functioneel en sociaal niveau
- heeft subjectieve en objectieve aspecten.

Deze elementen geven aan dat een uitspraak over een uit gezondheidskundig oogpunt verantwoorde situatie behalve empirisch vast te stellen, ook subjectieve en sociaal en cultureel bepaalde aspecten heeft. De gezondheidstoestand is in deze zienswijze de resultante van de wisselwerking tussen exogene factoren of determinanten, endogene determinanten en de gezondheidszorg (tabel 1; ⁵ ⁶). Tot de exogene determinanten behoren omgevingsfactoren, zoals stoffen in lucht, water en voedsel, straling, geluid, bacteriën en andere micro-organismen, individueel gedrag, zoals eet- en drinkgewoonten, roken en geneesmiddelengebruik, en de sociale omgeving.

De invloed van blootstelling aan een bepaalde stof op de gezondheid kan dus niet op zichzelf worden beschouwd. Tegelijkertijd treedt immers blootstelling aan andere stoffen op, laten andere omgevingsfactoren zich gelden en zijn de overige exogene factoren, de erfelijke factoren, de verworven eigenschappen en de kwaliteit van het systeem van gezondheidszorg van belang. Dat wil niet zeggen dat het verzamelen van gegevens over de toxische eigenschappen van een stof en het op grond van die kennis aangeven van schadelijke, aanvaardbare en na te streven niveaus van blootstelling zinloos is. De ervaring heeft geleerd dat deze gegevens of dat dergelijke niveaus zinvol kunnen zijn voor een beschermingsbeleid. Bij de uitvoering van het beleid zal echter rekening moeten worden gehouden met andere mogelijke invloeden.

Het vaststellen van gezondheidsschade

Voor het afleiden van toxicologische advieswaarden is het nodig dat de gegevens over verbanden tussen de blootstelling aan stoffen en het optreden van gezondheidseffecten aan bepaalde voorwaarden voldoen. De commissie deelt de zienswijze, neergelegd in het rapport over advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht ⁷, dat:

- kwantitatieve gegevens over effecten van meetbare en gemeten concentraties, de expositieduur mede in rekening brengend, aanwezig zijn
- de effecten moeten meetbaar zijn als morfologische, functionele of biochemische veranderingen, of als objectiveerbare ongewenste beïnvloeding van het psychisch welbevinden
- er moet een vaststaand of zeer waarschijnlijk causaal verband bestaan tussen de ongewenste beïnvloeding van de gezondheid en de intensiteit, de frequentie en de duur van expositie aan het agens
- de effecten moeten relevant zijn uit het oogpunt van gezond functioneren.

Leidt blootstelling aan een stof tot pathologische effecten, zoals overlijden of een ziekte, dan zal men zonder aarzelen het gevolg als relevant uit het oogpunt van gezond functioneren karakteriseren. Dat zal ook het geval zijn met het optreden van aangeboren afwijkingen. Reflexen op prikkeling van chemosensoren, die kunnen leiden tot hinder, en andere, tijdelijke fysiologische reacties van het organisme zijn daarentegen niet zonder meer als schadelijk voor de gezondheid aan te merken. Verder zijn met behulp van gevoelige biochemische en moleculair-biologische technieken thans effecten meetbaar die zich vroeger aan de waarneming onttrokken. Deze ‘nieuwe’ effecten spelen zich af op een laag (veelal cellulair) niveau van biologische organisatie; in welke mate ze een voorbode zijn van het dysfunctioneren van organen en van het organisme als geheel is veelal een bron van speculatie.

De commissie is met de Commissie Van Genderen van mening dat van geval tot geval door deskundigen moet worden beoordeeld of waargenomen effecten op de korte of de lange termijn als schadelijk voor de gezondheid van individuen zijn aan te merken. Bij die beoordeling moeten onder meer de volgende vragen worden beantwoord:

- Wordt het effect gekarakteriseerd door functionele storingen of morfologische afwijkingen in het organisme?
- Is het effect onomkeerbaar of laat het zich herstellen onder invloed van herstel- en compensatiemechanismen van het organisme?
- Kan de blootstelling resulteren in een overbelasting van de compensatie- en herstelmechanismen waardoor op den duur toch gezondheidsschade zou kunnen optreden, of de weerbaarheid van het organisme afneemt?

- Is het effect, hoewel als zodanig niet van direct belang voor de gezondheid, toch te beschouwen als een signaal (biomarker) voor, eventueel latere, wel relevante effecten?

Een bevestigend antwoord op één of meer van deze vragen zal bijdragen tot de vaststelling dat blootstelling aan de stof als nadelig voor de gezondheid moet worden beschouwd.

In het algemeen tracht het lichaam nadelige effecten van blootstelling aan stoffen zoveel mogelijk te voorkomen of te compenseren. Dit zal niet altijd volledig lukken. Allerlei andere factoren spelen een rol in dit proces. Voorbeelden zijn: temperatuur en luchtvochtigheid kunnen de inname en opname van een stof in het lichaam beïnvloeden; gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen kan de verwerkingsmechanismen beïnvloeden; reeds aanwezige ziekten en handicaps zullen mede de ernst bepalen van de gezondheidseffecten die samenhangen met de blootstelling aan de stof in kwestie.

De toxicologische informatie over een stof zal, onder meer door de zojuist genoemde modificerende factoren, die van individu tot individu en van situatie tot situatie kunnen verschillen, altijd een marge van onzekerheid bevatten. Bij het afleiden van toxicologische advieswaarden zal deze onzekerheid een rol spelen bij het kiezen van waarden voor de onzekerheidsfactoren.

2.3 Werkingsmechanismen

Voorbeelden van stoornissen die de gezondheid nadelig beïnvloeden, en die kunnen worden teweeggebracht door blootstelling aan stoffen, zijn: verstoring van de celdeling, veranderingen in de eiwitsynthese, verstoring van enzymsystemen, membraanveranderingen, verstoring van de cellulaire energievoorziening, irreversibele DNA-schade, verstoring van DNA-herstelprocessen, vermindering van de beschikbaarheid van essentiële bouwstoffen en veranderingen van de water- en elektrolytenhuishouding. Deze stoornissen kunnen tal van abnormale processen tot gevolg hebben, zoals een versneld of juist langzamer afsterven van cellen, verstoorde uitwisseling van informatie tussen cellen, verminderde biosynthese, verstoring van weefselopbouw of weefselstructuren, die zich uiteindelijk manifesteren in pathologische effecten. De werkingsmechanismen die bij deze effecten een rol spelen kan men in enkele typen indelen.*

Bij een *niet-stochastisch of deterministisch werkingsmechanisme* treedt het schadelijk effect pas op bij het overschrijden van een zogeheten drempeldosis en neemt

* Het gaat in dit rapport om modelmatige beschrijvingen ten behoeve van het afleiden van toxicologische advieswaarden.

vervolgens de schade met toenemende dosis toe. Kenmerkend voor dit werkingsmechanisme is dat in het dosistraject van nul tot en met de drempeldosis processen in het lichaam ervoor zorgen dat er geen pathologisch effect optreedt. De drempeldosis voor een bepaald effect verschilt in principe van individu tot individu; de variatie kan aanzienlijk zijn. Het kritische nadelige effect* van verreweg de meeste onderzochte stoffen blijkt te berusten op een deterministisch werkingsmechanisme.

Bij een *stochastisch werkingsmechanisme* neemt over een bepaald dosistraject de kans op een effect toe met toenemende dosis; een drempeldosis waarbij en waaronder die kans nul is, is in het algemeen niet vast te stellen.**

De indeling in stochastische en deterministische effecten is sedert de jaren 70 gepropageerd door de International Commission on Radiological Protection (ICRP) in het kader van aanbevelingen voor de bescherming tegen blootstelling aan ioniserende straling⁸. Deze tweedeling is niet zonder kritiek gebleven; effecten op het zenuwstelsel zouden, bijvoorbeeld, niet in dit keurslijf passen⁹. Een Canadees rapport over de toxicologische beoordeling van stoffen spreekt over ‘traditionele deterministische’ en ‘traditionele niet-deterministische’ effecten¹⁰. In de tweede groep is de categorie ‘chronische, cumulatieve’ effecten van belang. Een door de WHO bijeen gebrachte groep deskundigen op het gebied van luchtverontreiniging stelde voor om niet meer over drempeldoses van stoffen te spreken (die de kern vormen van het deterministische model), maar de aandacht vooral op de vorm van de dosis-responsrelaties te richten¹¹. Zij baseerde die uitspraak onder andere op bevindingen dat voor stofvormige luchtverontreiniging en voor ozon dergelijke drempelwaarden moeilijk zijn vast te stellen¹². Daarnaast zijn er diverse meldingen dat bij relatief lage blootstellingsniveaus van stoffen die niet essentieel zijn voor het leven, effecten kunnen optreden die de gezondheid lijken te bevorderen of de weerstand van het organisme lijken te verhogen^{13 14}.

Het indelen van stoffen op grond van de effecten die ze kunnen veroorzaken, en het werkingsmechanisme dat aan die effecten ten grondslag ligt, is dus vaak niet eenvoudig. Verder zijn voor sommige typen effecten onvoldoende gegevens voorhanden om een uitspraak over het werkingsmechanisme te kunnen doen. De indeling in stochastisch en deterministisch, hoewel niet altijd strikt toe te passen, acht de commissie echter nog steeds bruikbaar in het kader van de toxicologische beoordeling van stoffen.

* Onder het kritische nadelige effect verstaat de commissie het effect dat als schadelijk voor de gezondheid wordt beschouwd en bij toenemende blootstelling als eerste optreedt.

** Dit werkingsmechanisme heeft in het algemeen betrekking op onomkeerbare effecten op moleculaire schaal, bijvoorbeeld onomkeerbare DNA-veranderingen.

verzamenen van toxiciteitsgegevens van een stof	leidt tot integraal toxiciteitsprofiel
beoordelen en interpreteren van de gegevens met betrekking tot betekenis voor de mens	
selecteren van gegevens die kwantitatieve informatie kunnen leveren over de relatie tussen blootstelling en effect en respons	leidt tot blootstelling-responsrelaties voor bepaalde effecten
extrapoleren van de gegevens naar de mens	randvoorwaarde: respons bij een gegeven blootstelling moet in elk geval niet worden onderschat
afleiden van toxicologische advieswaarden	blootstelling bij een gegeven respons voor een bepaald effect (of afwezigheid van respons)

Figuur 3 Afleiden van toxicologische advieswaarden uit het integraal toxiciteitsprofiel van een stof.

2.4 Afleiden van toxicologische advieswaarden

Proces

De stappen bij het afleiden van toxicologische advieswaarden zijn aangegeven in figuur 3. De eerste stap vormt het samenbrengen van de toxiciteitsgegevens van een stof in de vorm van een ‘integraal toxiciteitsprofiel’ (zie hoofdstuk 3). Dan moet de vraag worden beantwoord: kunnen deze gegevens informatie verschaffen over de gevolgen van blootstelling voor mensen in de beschouwde bevolkingsgroep?*. Op grond van dat antwoord volgt het selecteren van gegevens die het mogelijk maken een verband te leggen tussen blootstelling en respons voor een bepaald effect. Vervolgens moet dit verband worden vertaald (geëxtrapoleerd) naar de situatie voor de mens. Die vertaling betekent het in rekening brengen van onzekerheden. Deze onzekerheden vloeien onder meer voort uit de incompleetheid en onnauwkeurigheid van de uitgangsgegevens, de verschillen tussen proefdieren en mensen, de verschillen tussen de bestudeerde bevolkingsgroep (bv. werkers) en de bevolkingsgroep waarvoor de toxicologische advieswaarden zijn bedoeld (bv. de algemene bevolking). Men brengt ze tot uitdrukking met veiligheids- of, beter, onzekerheidsfactoren. De grootte van de

* Bijvoorbeeld: kan een bepaalde vorm van kanker ook bij de mens optreden of is ze specifiek voor de proefdiersoort of het uitgevoerde experiment? (Zo oordeelden commissies van de Gezondheidsraad dat de uitkomsten van experimenten waarbij minerale kunstvezels in luchtpijp, borstholte en buikholte werden ingespoten, niet relevant zijn voor het beoordelen van het risico na inhalatoire blootstelling aan deze vezels; ^{15 16}). Of: zijn de uitkomsten van een bepaald epidemiologisch onderzoek overdraagbaar naar de beschouwde bevolkingsgroep?

onzekerheidsfactoren hangt af van het doel van de toxicologische advieswaarden. Het gaat hierbij om het antwoord op vragen als:

- voor welke bevolkingsgroep is de toxicologische advieswaarde bedoeld?
- wat is het doel van de toxicologische advieswaarde en welke veiligheidsmarge moet in acht worden genomen, onder meer in verband met verschillen in gevoeligheid tussen leden van de beschouwde bevolkingsgroep?*

Normen

De toxicologische advieswaarden vormen de wetenschappelijke basis voor getalsnormen die onderdeel vormen van een beschermingsbeleid. Onder deze normen vallen bijvoorbeeld maximaal toegestane of aanvaarde concentratieniveaus maar ook interventiewaarden waarbij bepaalde acties worden ondernomen, zoals nader onderzoek naar de effectiviteit van de beheersmaatregelen, gezondheidkundig onderzoek onder de blootgestelde bevolking, e.d.

Men kan bij het tot stand komen van dit soort normen in het algemeen drie stappen onderscheiden. De afleiding van de toxicologische advieswaarden door deskundigen, het geven van commentaar door de belanghebbende maatschappelijke partijen op de mogelijkheid en wenselijkheid om de toxicologische advieswaarden als grondslag voor normen te gebruiken en het vaststellen van de normen door de beleidsmaker (bij de rijksoverheid: de bewindslieden, de regering of de regering en het parlement).

In het milieubeleid heeft de regering als uitgangspunt gekozen dat de maximaal toelaatbare concentratie voor een stof met een drempelwerking gelijk is aan de gezondheidkundige advieswaarde en voor een stof zonder drempelwerking gelijk aan de toxicologische advieswaarde overeenkomend met een responsniveau van 1 op de miljoen per jaar van blootstelling**¹⁷. Voor voedingsnormen geldt een overeenkomstige benadering. In het arbeidsomstandighedenbeleid worden gezondheidkundige advieswaarden voor stoffen met drempelwerking en bepaalde toxicologische advieswaarden voor andere stoffen*** aan de Sociaal Economische Raad (SER) voorgelegd met de vraag of deze als uitgangspunt kunnen dienen voor de zogeheten MAC-waarden**** voor stoffen in de lucht op de werkplek. Op geleide van de adviezen van de SER stelt de rijksoverheid de MAC-waarden vast.

* In dit verband vraagt de commissie onder meer aandacht voor het mogelijk verband tussen leeftijd en gevoeligheid.

** Dit geldt voor chronische blootstelling aan genotoxische carcinogene stoffen. De overheid acht overigens blootstelling aan een honderd maal geringere concentratie nastrevenswaard.

*** Voor genotoxische carcinogenen leidt de Gezondheidsraad toxicologische advieswaarden af voor een extra kans op kanker van 4 per 1000, respectievelijk 4 per 100 000, tengevolge van voortdurende blootstelling aan de stof tijdens het werk.¹⁸

**** MAC: Maximaal Aanvaarde Concentratie.

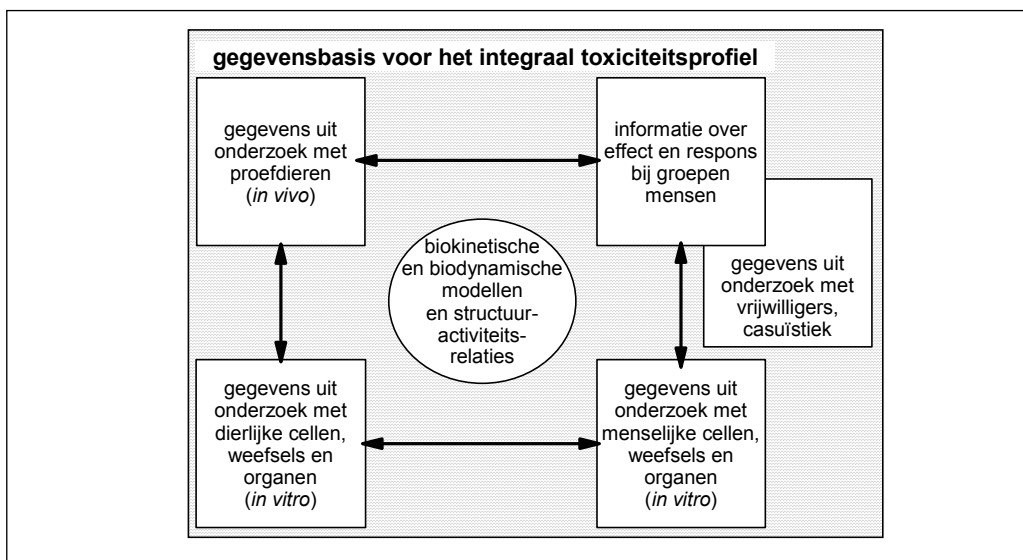
Informatie over de toxiciteit van een stof

3.1 Integraal toxiciteitsprofiel

Het afleiden van toxicologische advieswaarden begint met het verzamelen van gegevens over de toxiciteit van een stof (zie figuur 3). De gegevens zijn voornamelijk afkomstig uit epidemiologisch onderzoek, onderzoek met vrijwilligers en meldingen van effecten bij individuen (casuïstiek), uit dierproeven en uit het *in vitro*-toxiciteitsonderzoek: experimenten met cellen, weefsels en organen. In figuur 4 zijn deze gegevensbronnen schematisch aangegeven. Slechts in uitzonderingsgevallen zijn voldoende gegevens uit onderzoek onder groepen mensen beschikbaar om toxicologische advieswaarden af te leiden. In de meeste van de gevallen, en zeker waar het nieuw op de markt te brengen stoffen betreft, moeten deze waarden worden verkregen met behulp van gegevens afkomstig uit onderzoek met proefdieren in combinatie met de resultaten van *in vitro*-tests, informatie uit structuur-activiteitsrelaties en modelmatige beschouwingen.

Toxiciteitsonderzoek verloopt in het algemeen langs twee sporen. Het ene spoor richt zich op de nadelige effecten die een stof veroorzaakt; het andere op het werkingsmechanisme. De resultaten van beide typen van onderzoek zijn nodig om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de schadelijkheid van een stof voor de mens¹⁹. De commissie spreekt in dit verband van een ‘integraal toxiciteitsprofiel’ van een stof, dat idealiter de basis moet vormen voor het afleiden van toxicologische advieswaarden. Zo’n profiel omvat informatie over:

- de fysische en chemische eigenschappen van de stof
-



Figuur 4 Geordende verzameling van gegevens over de toxiciteit van een stof die de basis vormen voor een integraal toxiciteitsprofiel. Kennis over de biokinetiek en de biodynamiek en, in sommige gevallen, structuur-activiteitsrelaties zorgen voor de noodzakelijke verbinding tussen de diverse 'gegevensblokken'.

- de toxische effecten van de stof
- het verband tussen blootstelling en effect
- het werkingsmechanisme van de stof
- mogelijke aanknopingspunten voor biomonitoring.

Het opstellen van het integraal toxiciteitsprofiel vereist het met elkaar in verband brengen van de diverse typen gegevens. Zo mogelijk wordt daarbij gebruik gemaakt van gegevens uit onderzoek aan andere stoffen (bijvoorbeeld via structuur-activiteitsrelaties) en van modellen voor het transport en de omzetting van een stof in het lichaam en de werking van een stof in een doelwitorgaan (biokinetische en biodynamische modellen). In figuur 4 is dit schematisch aangegeven.

De diversen typen onderzoek waarmee gegevens over effecten van blootstelling aan een stof verkregen worden, passeren hierna de revue.

3.2 Humane gegevens

Voor het afleiden van toxicologische advieswaarden acht de commissie gegevens over gezondheidseffecten van een stof bij mensen bijzonder relevant. Deze informatie kan de onzekerheid in de uitkomsten aanzienlijk verkleinen. Gegevens uit:

- epidemiologisch onderzoek
- onderzoek met vrijwilligers
- rapportages van calamiteiten en vergiftigingsgevallen

zijn voor veel stoffen echter niet of slechts in beperkte mate beschikbaar. Er zijn echter belangrijke uitzonderingen: over de gevolgen van blootstelling aan (componenten van) luchtverontreiniging en aan metalen als lood en cadmium bestaat een omvangrijke epidemiologische literatuur.

Epidemiologisch onderzoek

De commissie signaleert dat sedert de publicatie van het rapport van de Commissie Van Genderen vorderingen zijn gemaakt op het gebied van het karakteriseren van blootstelling aan stoffen in het leefmilieu. Het gaat om inzicht in de invloed van gedrag op de persoonlijke blootstelling aan stoffen (en andere agentia) en om nieuwe technieken om die blootstelling nauwkeuriger te bepalen. Zo stellen moleculair-biologische onderzoeksmethoden de epidemioloog in staat om beter dan voorheen het geval was enige informatie over de lichaamsbelasting te verkrijgen. Verder vergroten geografische informatiesystemen ('GIS') de mogelijkheden modellen te ontwikkelen om de blootstelling van grote bevolkingsgroepen te karakteriseren.

Ook de blootstelling aan stoffen in het verleden kan thans met grotere nauwkeurigheid worden geschat dan voorheen. De commissie wijst op het opstellen van 'job exposure matrices' in de arbeidsepidemiologie. Overeenkomstige benaderingen doen hun intrede in het milieu-epidemiologisch onderzoek. Deze ontwikkeling leidt tot een verbetering van de blootstellingschatting in onderzoek met een retrospectieve opzet, zoals 'case-control'-onderzoek en dwarsdoorsnede-onderzoek met informatie over historische blootstelling. Ook hebben tijdreeks-analyses van in de tijd fluctuerende grootheden als dagelijkse sterfte, en het toepassen van zogeheten auto-regressiemodellen in longitudinaal onderzoek nieuwe gegevens opgeleverd voor kwantitatieve risicoschatting.

Tot slot wijst de commissie op interventie-onderzoek (bijvoorbeeld met betrekking tot de allergen-reductie) waarbij de onderzoekers de blootstelling aan het te bestuderen agens manipuleren. Dit laatste is echter een uitzondering; epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten op de langere termijn heeft in het algemeen een niet-experimenteel karakter. Dat houdt mede in dat niet valt uit te sluiten dat in de blootgestelde groep al voor het optreden van de blootstelling een andere ziektekans heerst dan bij de rest van de bevolking. Het is moeilijk voor de verstorende invloed van dat fenomeen op de uitkomsten van het onderzoek te corrigeren.

Wegens het observationele karakter van epidemiologisch onderzoek is steeds de centrale vraag: weerspiegelt een gevonden associatie een causaal verband tussen de blootstelling aan de stof (of een ander agens) en een gezondheidseffect. Bij het beantwoorden van die vraag kunnen richtlijnen worden gehanteerd die zijn terug te voeren op een beschouwing van Hill over dit onderwerp uit 1967. De commissie wijst

op een recente uitgave van de WHO ²⁰, die een schematisch overzicht bevat van de stappen die moeten worden gezet bij het interpreteren van waargenomen associaties als een causaal verband.

Voor nieuwe stoffen - geneesmiddelen uitgezonderd - ontbreken in het algemeen epidemiologische gegevens. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek over de effecten van blootstelling aan verwante stoffen kunnen echter informatie verschaffen over de toxiciteit van een nieuwe stof.

Onderzoek met vrijwilligers

In het rapport van de Commissie Van Genderen wordt onderzoek met vrijwilligers genoemd in relatie tot het vaststellen van een verband tussen de dosis en het optreden van fysiologische effecten. De commissie meent dat in de afgelopen tien jaar het gebruik van vrijwilligers aan betekenis heeft gewonnen, in het bijzonder in verband met het verkrijgen van informatie over de verspreiding van een stof in het lichaam en over het metabolisme. Onderzoek met vrijwilligers mag echter alleen onder bepaalde medisch-ethische voorwaarden worden uitgevoerd ²¹.

3.3 Dierproeven

Het leeuwendeel van de gegevens over de toxische werking van een stof is (nog steeds) afkomstig van *in vivo*-onderzoek met proefdieren. Zoogdieren, in het bijzonder knaagdieren zoals ratten en muizen, worden het meest voor dit onderzoek gebruikt.

Deze dierexperimenten hebben als doel

- de toxische effecten van een stof op te sporen
- informatie te verkrijgen over het werkingsmechanisme
- blootstelling-responsrelaties voor de onderscheiden effecten vast te stellen.

Voor de opzet, omvang en kwaliteit van toxiciteitsonderzoek met proefdieren zijn internationaal erkende richtlijnen opgesteld (o.a. OESO, EU en de federale overheidsinstanties EPA en FDA in de VS)*. Aan proefdierexperimenten is onverbrekkelijk het nadeel verbonden van de onzekere vertaling van de uitkomsten naar de mens. Niettemin vormen zij vaak de basis voor de schatting van het risico dat blootstelling van de mens met zich meebrengt.

* OESO: Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling; EU: Europese Unie; EPA: Environmental Protection Agency; FDA: Food and Drug Administration.

3.4 In vitro-experimenten

In de afgelopen tien jaar heeft *in vitro*-toxiciteitsonderzoek een behoorlijke vlucht genomen. Thans vinden genotoxiciteitstesten, waarbij gebruik gemaakt wordt van bacteriële en zoogdiercelsystemen in aan- of afwezigheid van subcellulaire fracties van zoogdierorganen, algemeen toepassing als onderdeel van het wettelijk verplichte onderzoek naar de toxiciteit van stoffen. Daarnaast hebben *in vitro*-modelsystemen hun bruikbaarheid bewezen voor het vaststellen van oog- en huidtoxiciteit. Verder blijkt het *in vitro*-onderzoek een nuttig instrument te zijn om de kinetiek en het metabolisme van een stof te bestuderen en om het mechanisme op te helderen van het tot stand komen van een toxisch effect bij de mens. Indien men hiervoor ook gebruik kan maken van menselijke weefsels of cellen, kan inzicht verkregen worden in mogelijke verschillen in metabolisme en werkingsmechanisme van een stof tussen proefdier en mens.

In vitro-modelsystemen kunnen echter niet de lotgevallen van een stof *in vivo* volledig nabootsen, onder meer door de afwezigheid van de transport- en omzettingsprocessen die bij het intacte organisme een rol spelen (*in vivo*-biokinetiek). Dit kan ertoe leiden dat op grond van resultaten van *in vitro*-onderzoek verkeerde conclusies worden getrokken, bijvoorbeeld als bij dit onderzoek wordt gewerkt met concentraties die niet relevant zijn voor de blootstelling van de proefdieren of van de mens. Verder kunnen *in vivo* stoffen in bepaalde organen accumuleren. In zo'n geval kan een *in vitro*-experiment leiden tot een onderschatting van een mogelijk (toxisch) effect. Computermodellen om met behulp van *in vitro*-gegevens de *in vivo*-kinetiek van een stof te voorspellen, kunnen in dit verband een belangrijk hulpmiddel zijn.*

3.5 Biokinetiek en biodynamiek

Het effect van blootstelling aan een stof bij een proefdier kan aanzienlijk van dat bij de mens verschillen. Dat verschil is een van de factoren die de overdracht van bevindingen bij proefdieren naar de mens onzeker maakt. Dergelijke verschillen kunnen voor een deel worden toegeschreven aan verschillen in de fractie van de toegediende dosis die het doelwitorgaan bereikt (biokinetiek), en aan verschillen in werking in het doelwitorgaan (biodynamiek). Informatie over deze fenomenen kan dus de onzekerheid in de extrapolatie van dier naar mens verkleinen, daarmee de betrouwbaarheid van de uiteindelijke toxicologische advieswaarden vergroten en tevens het proefdiergebruik terugdringen²³. Het belang van deze informatie vindt de laatste jaren steeds meer erkenning, hetgeen onder andere blijkt uit de steeds luidere

* Het hier gestelde is onder meer gebaseerd op het resultaat van een recente werkconferentie, waarin de mogelijkheden en beperkingen van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek zijn vergeleken²².

roep om het *protocollaire* toxiciteitsonderzoek met proefdieren vooraf te laten gaan door een onderzoek naar de lotgevallen van de te onderzoeken stof in het lichaam van proefdieren, het zogeheten ADME-onderzoek (ADME: absorptie, distributie, metabolisme en excretie).

De commissie acht modellen die de biokinetiek en biodynamiek van een stof beschrijven, van grote waarde bij de interpretatie van de gegevens van het integraal toxiciteitsprofiel. Voor enkele stoffen, bijvoorbeeld dichloormethaan, is die waarde al gebleken²⁴.

3.6 Structuur-activiteitsrelaties (SAR's)

Structuur-activiteitsrelaties (SAR's) zijn modellen om op grond van de structuur bepaalde eigenschappen van een stof, bijvoorbeeld het smeltpunt, de dampspanning of de verdeling van de stof over twee fasen, te voorspellen. In principe lijkt het mogelijk om ook voor parameters die de toxiciteit van een stof beschrijven, dergelijke relaties op te stellen. Bij het beoordelen van de toxische werking van stoffen op ecosystemen wordt al van SAR's gebruik gemaakt. Het gebruik bij het vaststellen van de toxiciteit van stoffen voor mensen staat nog in de kinderschoenen.

SAR's zouden kunnen helpen bij het beoordelen van de betrouwbaarheid van de beschikbare testresultaten en bij het beantwoorden van de vraag welke informatie nog nodig is om met voldoende betrouwbaarheid een bepaalde toxicologische advieswaarde te kunnen afleiden. Toepassing van SAR's kan tijd- en geldbesparend werken. Bovendien kan het gebruik van SAR's resulteren in vermindering van het proefdiergebruik. Men dient zich er wel van bewust te zijn dat, ook bij structuur-activiteitsmodellen waarvan de waarde is aangetoond, een conclusie gebaseerd op een SAR de plank volledig kan misslaan.

Volgens de commissie kan het toepassen van SAR's samen met resultaten van *in vivo*- en *in vitro*-experimenten leiden tot een vollediger en betrouwbaarder toxiciteitsprofiel van een stof dan anders het geval zou zijn. Momenteel wordt zowel nationaal als internationaal onderzocht wat de waarde is van diverse structuur-activiteitsmodellen bij de evaluatie van de risico's van stoffen voor mens en milieu.

3.7 Combinatiewerking van stoffen

De combinatietoxicologie of toxicologie van mengsels van stoffen ontleent haar bestaansrecht aan het gegeven dat mensen zijn blootgesteld aan een groot aantal stoffen tegelijkertijd. Risico-evaluaties en toelatingen van stoffen gebeuren echter vrijwel uitsluitend stof bij stof: van het toxicologisch onderzoek is het overgrote deel gericht

op afzonderlijke stoffen. Hierin lijkt snel verandering te komen: het aantal publicaties in de wetenschappelijke literatuur over mengsels stijgt gestaag en recent zijn enkele handboeken over de toxicologie van mengsels gepubliceerd ^{25 26 27}. In november 1994 organiseerde de Environmental Protection Agency van de VS een symposium over de toxicologie en risicoschatting van mengsels en in oktober 1995 vond in Nederland de 'European Conference on Combination Toxicology' plaats.*

De commissie is van oordeel dat het merendeel van het tot nu toe verrichte onderzoek weinig informatie heeft opgeleverd over de mogelijke gezondheidseffecten van mengsels. Veelal zijn bij het combinatie-toxiciteitsonderzoek doses of concentraties toegepast die zo hoog waren dat de resultaten weinig tot niets zeggen over mogelijke combinatie-effecten bij in de praktijk voorkomende niveaus van blootstelling. Bij die laatstgenoemde niveaus zijn de uitkomsten van onderzoek namelijk anders.**

3.8 Conclusies en aanbevelingen

De commissie beveelt aan gegevens uit epidemiologisch onderzoek en uit onderzoek met vrijwilligers zwaar te wegen bij het afleiden van toxicologische advieswaarden. Conclusies uit epidemiologisch onderzoek moeten getrokken worden op grond van gevestigde criteria met betrekking tot de oorzakelijkheid van het verband tussen blootstelling en effect. De verdere ontwikkeling van methoden voor betere schattingen van de blootstelling en het toepassen van biomarkers voor het bepalen van de blootstelling en het vroegtijdig opsporen van effecten verdient aanbeveling.

Over de uitvoering van het proefdieronderzoek bestaat vergaande internationale overeenstemming, hetgeen de doelmatigheid van het proefdieronderzoek in sterke mate heeft doen toenemen.

Ten tijde van het uitkomen van het rapport van de Commissie Van Genderen speelde *in vitro*-onderzoek voornamelijk een rol bij het opsporen van genotoxische eigenschappen van stoffen. In die situatie is sindsdien verandering gekomen. Thans kunnen uit het *in vitro*-onderzoek gegevens worden verkregen over andere toxische effecten van een stof en de wijze waarop die tot stand komen. Op zichzelf staand hebben gegevens verkregen uit *in vitro*-onderzoek echter weinig betekenis voor het afleiden van toxicologische advieswaarden.

De commissie ziet onderzoek naar de biokinetiek en de biodynamiek van een stof als een essentieel onderdeel van het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel van een stof. Zij meent dat de verdere ontwikkeling van dit onderzoek ertoe kan leiden dat

* Deze bijeenkomst was georganiseerd met financiële steun van het ministerie van VROM, de Europese Unie, de US Environmental Protection Agency, de Deutsche Forschungsgemeinschaft en het internationale bedrijfsleven.

** Enkele Nederlandse referenties op dit gebied zijn: ^{28 29 30 31 32 33}.

de huidige internationale richtlijnen voor toxiciteitsonderzoek het karakter krijgen van beslisbomen. Biokinetisch en biodynamisch onderzoek kan verder een grote rol spelen bij de extrapolatie van dier naar mens en bij het vertalen van gegevens over de ene naar een andere blootstellingsroute. Om de huidige biokinetische en biodynamische modellen te kunnen gebruiken bij het afleiden van toxicologische advieswaarden ten behoeve van normstelling, acht de commissie nader onderzoek naar hun betrouwbaarheid noodzakelijk. Zij pleit voor het verder ontwikkelen van onderzoek met vrijwilligers naar de biokinetiek en het metabolisme van een stof, mits dit onderzoek voldoet aan medisch-ethische voorwaarden.

Structuur-activiteitsrelaties worden momenteel al toegepast bij de schatting van de ecotoxicologische risico's van een stof. De commissie kent echter geen structuur-activiteitsmodellen die voldoende betrouwbaar zijn voor het afleiden van toxicologische advieswaarden (voor de mens). Zij kunnen wel bijdragen aan doelmatiger toxiciteitsonderzoek, bijvoorbeeld door het verschaffen van informatie over de relatieve toxiciteit binnen een groep van gelijksoortige verbindingen. De commissie beveelt dan ook aan de toepassingsmogelijkheden van SAR's bij het beoordelen van de risico's van blootstelling aan stoffen voor de gezondheid van de mens nader te onderzoeken.

Proefdieronderzoek en *in vitro*-onderzoek met menselijk en dierlijk materiaal moeten naar de mening van de commissie in onderlinge samenhang worden uitgevoerd. Bij de opzet en interpretatie van dat onderzoek kunnen structuur-activiteitsrelaties een rol spelen. Informatie over de biokinetiek en de biodynamiek van een stof bij dier en mens kan de betrouwbaarheid van de extrapolatie van de gegevens verkregen uit *in vivo*-onderzoek met proefdieren en uit *in vitro*-onderzoek vergroten. Dit geldt ook voor informatie verkregen uit onderzoek met vrijwilligers.

Er is nog een reden om toxiciteitsonderzoek met proefdieren en met *in vitro*-testsystemen hand in hand te laten gaan. Zo'n aanpak leidt namelijk tot een doelmatige uitvoering van het onderzoek en dus tot vermindering van het proefdiergebruik. Thans is het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel van een stof niet mogelijk zonder onderzoek met proefdieren²². De commissie ziet mogelijkheden voor het verder terugdringen van het proefdiergebruik als onderzoek naar de biokinetiek en de biodynamiek van een stof, en, mogelijk, gegevens verkregen uit het onderzoek naar structuur-activiteitsrelaties daadwerkelijk worden ingebouwd in beslisbomen die het onderzoek naar het toxiciteitsprofiel van een stof sturen.

De commissie stelt voor dat de Gezondheidsraad nader aandacht besteedt aan een methodiek voor het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel en daarbij ingaat op de relaties tussen de verschillende typen toxiciteitsonderzoek die in figuur 4 zijn genoemd.

De commissie stelt voor om in een afzonderlijk rapport aan te geven of, en zo ja, hoe men bij het afleiden van toxicologische advieswaarden rekening moet houden met de toxicologie van (complexe) mengsels. Vragen die zo'n rapport moet worden beantwoord, zijn:

- Wat zijn nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot toxiciteitsonderzoek en risico-evaluatie van mengsels?
- Welke rol spelen overeenkomsten en verschillen tussen stoffen ten aanzien van doelwitorganen en werkingsmechanismen?
- In hoeverre zijn combinatiewerkingen dosis- en tijdsafhankelijk?
- Hoe moeten toxiciteitsgegevens over complexe mengsels, zoals lasrook, sigarettenrook, houtstof, nieuwe voedingsmiddelen, van proefdier naar mens of van hoge doses naar lage doses worden geëxtrapoleerd?
- Moet er naast combinatiewerking van stoffen rekening worden gehouden met co-factoren als geluid, stank, hitte, trillingen en psychosociale factoren? Zo ja, hoe?

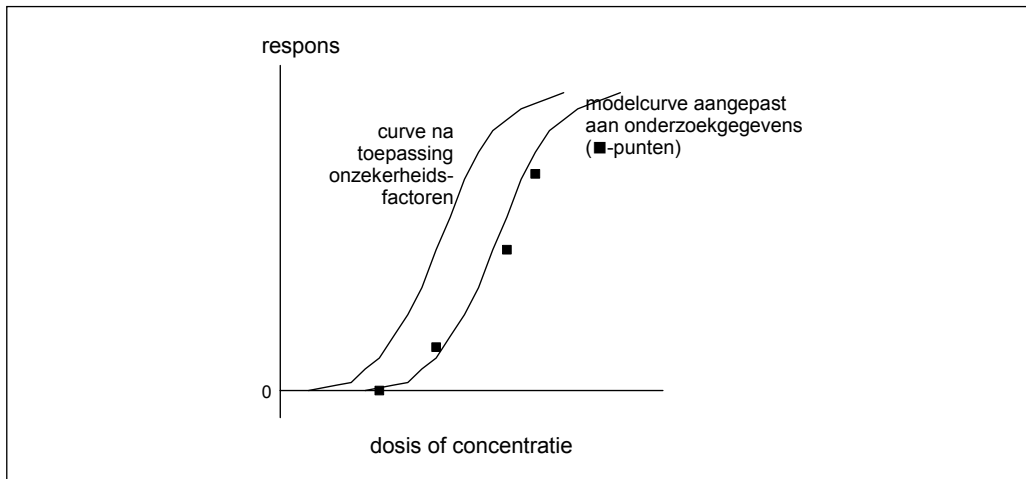
Toxicologische advieswaarden en het voorspellen van gevolgen

4.1 Blootstelling-responsrelaties

De gegevens die onderdeel vormen van het integraal toxiciteitsprofiel, moeten worden geïnterpreteerd in termen van mogelijke gezondheidsschade voor de mens door blootstelling aan de stof in kwestie. Vervolgens kan men voor geselecteerde effecten uit de beschikbare gegevens trachten een verband tussen blootstelling en respons af te leiden. In figuur 5 is dit schematisch weergegeven. Na het toepassen van onzekerheidsfactoren verkrijgt men idealiter een verband tussen blootstelling en respons voor de mens (zie 2.4 en figuur 3). De onzekerheidsfactoren zijn zo gekozen dat de respons bij een bepaalde blootstelling naar redelijke verwachting niet wordt onderschat. Figuur 5 symboliseert een verzameling van overeenkomstige figuren die verschillen in type effect en in blootstellingsregiem.

Gegevens over de relatie tussen blootstelling en respons voor een bepaald effect zijn veelal beperkt en kunnen ook afkomstig zijn uit verschillende bronnen. Door het aanpassen van een wiskundige functie aan de beschikbare punten is het in principe mogelijk een samenhangend beeld te verkrijgen. Een voorbeeld is het veronderstelde lineaire verband tussen blootstelling en respons bij genotoxisch carcinogene stoffen ³⁴. Voor de te gebruiken functies zijn in de afgelopen jaren in verband met het afleiden van advieswaarden diverse voorstellen gedaan ³⁶.

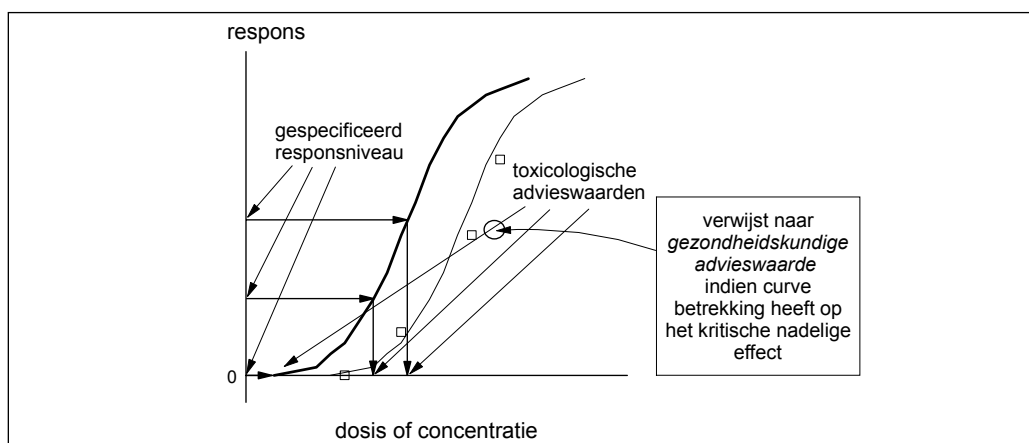
Idealiter kan men met behulp van onzekerheidsfactoren vervolgens een blootstellings-responscurve afleiden voor de mens. Deze onzekerheidsfactoren dienen om te compenseren voor experimentele onzekerheden en onvolkomenheden, voor



Figuur 5 Afleiding van een relatie tussen blootstelling (dosis of concentratie) en respons voor een bepaald effect bij de mens uit gegevens van het integraal toxiciteitsprofiel. Aan de uit onderzoek verkregen punten (■) wordt een blootstelling-responscurve aangepast die met behulp van onzekerheidsfactoren wordt vertaald in een blootstelling-responsrelatie voor de mens.

verschillen tussen mens en proefdier en voor de verschillen in gevoeligheid tussen de leden van de beschouwde bevolking of bevolkingsgroep (zie figuur 5). De resulterende blootstelling-responscurve geeft ook de variatie in gevoeligheid weer voor het beschouwde effect binnen de blootgestelde bevolkingsgroep: hoe steiler de curve, hoe geringer deze variatie.

De blootstelling-responscurve kan worden gebruikt voor het afleiden van toxicologische advieswaarden, zoals schematisch is aangegeven in figuur 6. De gezondheidkundige advieswaarde komt overeen met de blootstelling waarbij volgens



Figuur 6 Het bepalen van toxicologische advieswaarden bij aangegeven responsniveaus uit de in figuur 5 afgeleide blootstelling-responscurve. De gezondheidkundige advieswaarde is de dosis of concentratie waarbij de respons juist nihil is (als de curve betrekking heeft op het kritische nadelige effect; zie 2.3).

de curve de respons juist nul is, indien de relatie betrekking heeft op het ‘kritische nadelige effect’, dat wil zeggen het voor de gezondheid schadelijke effect dat bij toenemende blootstelling het eerst optreedt.

Het in de figuren 5 en 6 geschetste stramien is een ideaalbeeld. In veel gevallen ontbreken de gegevens om met enige betrouwbaarheid voor de diverse effecten blootstelling-responscurven op te stellen. Daarnaast is men, in het bijzonder ten behoeve preventieve normstelling, geïnteresseerd in het deel van de blootstelling-responscurve in de buurt van respons nul. Juist daar zijn nauwkeurige gegevens veelal schaars; zowel in proefdieronderzoek als in epidemiologisch onderzoek zijn responsniveaus van minder dan vijf tot tien procent veelal niet van nul te onderscheiden.

4.2 Gezondheidskundige advieswaarden

De afgelopen tien jaar is in wetenschappelijke kring uitgebreid gediscussieerd over methoden voor het afleiden van *gezondheidskundige advieswaarden*^{10 36 37}. Belangrijk onderwerp van discussie was: welke gegevens over effecten van een stof moeten worden gebruikt om gezondheidskundige advieswaarden zo betrouwbaar mogelijk af te leiden.

De meest gebruikte methode om een gezondheidskundige advieswaarde af te leiden is het delen van het geen-waargenomen-nadelig-effectniveau (NOAEL)* door een onzekerheidsfactor (UF)**. Dit is de methode die in het rapport van de Commissie Van Genderen centraal staat (zie ook bijlage C). Deze werkwijze heeft haar waarde bewezen. Ze kent echter ook een aantal bezwaren. Eén van de belangrijkste is dat bij het afleiden van de gezondheidskundige advieswaarde de vorm van de blootstelling-responscurve weinig aandacht krijgt.

Van de alternatieve benaderingen heeft de ‘benchmark dose’- of BMD-benadering, die in 1984 door Crump is voorgesteld³⁸, de nodige aandacht gekregen³⁶. De BMD-methode gaat uit van een verondersteld verband tussen blootstelling en respons. De ‘benchmark dose’ is de onderste statistische betrouwbaarheids grens van de blootstelling die overeenkomt met een gespecificeerd responsniveau (bijvoorbeeld 1% of 10%; zie figuur 8 in bijlage C). De gezondheidskundige advieswaarde wordt verkregen uit de BMD door deling door een factor waarin verschillen tussen proefdier en mens en experimentele onvolkomenheden zijn verwerkt. Tevens is het nodig om in

* NOAEL: no-observed-adverse-effect-level of geen-waargenomen-nadelig-effect-niveau: de hoogste concentratie of dosis van een stof waarbij onder de gegeven blootstellingscondities geen nadeling effecten worden waargenomen. Bij het opgeven van een NOAEL moet men dus aangeven wat de blootstellingsgrootte is waarop de NOAEL betrekking heeft en om welke blootstellingscondities het gaat.

** UF: uncertainty factor

rekening te brengen dat aanvaarde responsniveaus lager zijn dan het ‘benchmark’-niveau; daartoe moet men ook een functioneel verband in het blootstellingstraject *onder* de BMD aannemen of een additionele factor toepassen.

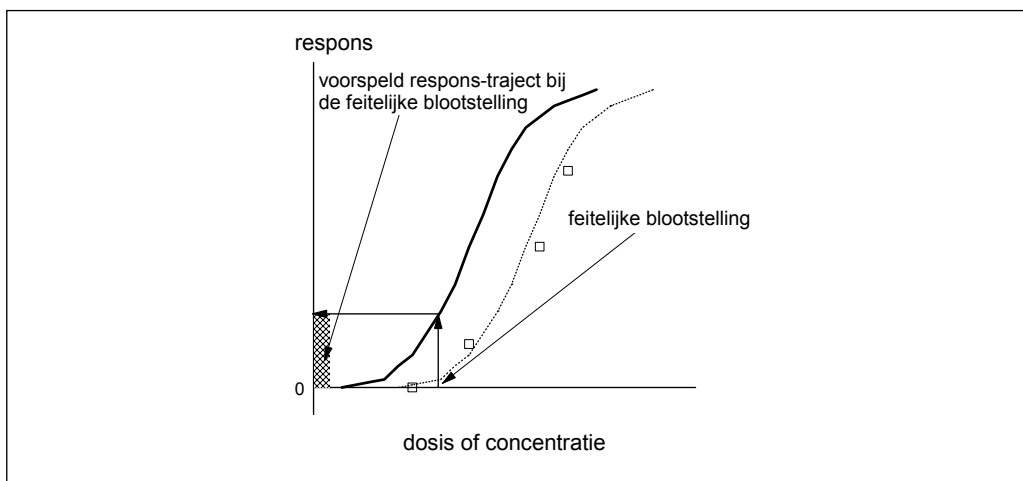
De mogelijkheid om de BMD-methode of een van de andere alternatieven voor het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden te kunnen toepassen, wordt bepaald door de aard en de kwaliteit van de te analyseren onderzoeksgegevens. Daarbij zijn de volgende vragen van belang:

- In hoeverre laten de onderzoeksgegevens een kwantitatieve blootstelling-responsanalyse toe?
- Kan de ‘benchmark dose’ uit de onderzoeksgegevens zelf afgeleid worden of is hiervoor extrapolatie buiten het waarnemingsgebied nodig?

Voordat de BMD-benadering of een van de andere genoemde alternatieve benaderingen wijde toepassing kan vinden, is verder onderzoek nodig^{39,40}. De commissie meent dat daarbij de BMD-benadering nadere evaluatie verdient, omdat men er, in tegenstelling tot andere benaderingen, niet alleen quantale gegevens mee kan verwerken (effect is wel of niet aanwezig), maar ook continue effectgegevens (effect is in een bepaalde graad aanwezig). Het vervangen van de NOAEL-UF-benadering door de BMD-methode leidt volgens de commissie naar verwachting tot gezondheidkundige advieswaarden met een geringere onzekerheidsmarge, omdat op een consistente wijze gebruik wordt gemaakt van de blootstelling-responsgegevens in de omgeving van het ‘benchmark’-responsniveau. Daarmee sluit de BMD-benadering aan bij het stramien dat in de figuren 5 en 6 is geschetst. Dat betekent dat bij de opzet van toxiciteitsproeven doses of concentraties moeten worden geselecteerd die zijn gericht op het verkrijgen van goede blootstelling-responscurves in plaats van op het vinden van een dosis zonder nadelig effect⁴¹.

4.3 Voorspellen van mogelijke gezondheidsschade

Men kan de curve van figuur 5 ook gebruiken om de gevolgen van een bepaalde blootstelling te voorspellen. De curve is echter zo geconstrueerd dat de gevolgen van blootstelling naar redelijke verwachting niet worden onderschat. Dat heeft consequenties voor de interpretatie van de voorspelde waarden (zie figuur 7). Het responsniveau dat volgens de curve behoort bij een bepaalde blootstelling, kan worden beschouwd als een bovengrens van de te verwachten gevolgen in de blootgestelde bevolking of bevolkingsgroep. Een ernstiger gevolg is niet volstrekt uit te sluiten, maar waarschijnlijker is het dat de gevolgen geringer en mogelijk zelfs afwezig zullen zijn.



Figuur 7 Voorspellen van een responstraject uit de in figuur 5 afgeleide blootstelling-responsrelatie voor de mens. De respons heeft betrekking op het effect en het blootstellingsregiem waarvoor de curve geldt.

4.4 Conclusie en aanbeveling

De commissie bepleit dat het toxiciteitsonderzoek van een stof zich niet uitsluitend richt op het vaststellen van de NOAEL. Het verkrijgen van informatie over de effecten van blootstelling aan stoffen en over de respons voor de onderscheiden effecten binnen bevolkingsgroepen zou een meer centrale plaats moeten innemen. Het nu voorgestelde stramien voor het afleiden van toxicologische advieswaarden verdient nadere uitwerking. Daarbij moet worden ingegaan op de principes voor het vaststellen van onzekerheidsfactoren en het kiezen van modelcurven ten behoeve van het afleiden van blootstelling-responscurven.

Voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden zijn in plaats van of naast de NOAEL-UF-benadering, in de praktijk nog slechts sporadisch andere methoden toegepast. De commissie acht om de in 4.2 genoemde redenen een nadere evaluatie van de BMD-methode voor dit doel wenselijk. Zij stelt voor om bij het beoordelen van de risico's van blootstelling gezondheidskundige advieswaarden niet alleen af te leiden met behulp van de NOAEL-UF-methode, maar ook met de BMD-benadering. Verder beveelt zij aan om voor een reeks van stoffen die in het verleden in het kader van het arbeidsomstandigheden- en het milieubeleid zijn beoordeeld, gezondheidskundige advieswaarden af te leiden met de BMD-methode. Op die wijze kan worden vastgesteld welke gegevens benodigd zijn om de methode te kunnen toepassen en welke vragen zich bij de extrapolatie van BMD naar gezondheidskundige advieswaarde voordoen.

Rijswijk, 29 augustus 1996,
namens de commissie

dr WF Passchier,
secretaris

prof dr WRF Notten,
voorzitter

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad: Commissie Uitgangspunten voor normstelling. Uitgangspunten voor normstelling. De inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1985; nr 1985/31.
 - 2 Gezondheidsraad: Commissie Risicomaten en risicobeoordeling. Niet alle risico's zijn gelijk. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/06.
 - 3 Duffus JH. International Union of Pure and Applied Chemistry. Glossary for chemists of terms used in toxicology. Pure Appl Chem 1993;65:2003-122.
 - 4 Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: SDU Uitgevers. 1993;
 - 5 Zorgen voor morgen. Nationale milieuverkenning 1985-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1988;
 - 6 Nationale milieuverkenning 2 1990-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1991;
 - 7 Gezondheidsraad: Commissie Luchtkwaliteitseisen. Advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht. Algemene beschouwingen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1977; nr 1977/07.
 - 8 International Commission on Radiological Protection. 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Annals ICRP 1991;21(1-3)
 - 9 Mays CW, Passchier WF, editor. Toevalstreffers of drempel effecten: moet de indeling van stralingseffecten worden herzien? Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr A88/05. p.27 Straling van effect tot bescherming.
 - 10 McColl RS. Biological safety factors in toxicological risk assessment. Ottawa. Environmental Health Directorate, Health and Welfare Canada. 1990; 90-EHD-154.
-

- 11 Guidelines on studies in environmental epidemiology. Geneva. World Health Organization. 1983; 27.
Environmental Health Criteria.
- 12 Gezondheidsraad: Commissie Risico evaluatie van stoffen. Fijn stof. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995;
nr 1995/14.
- 13 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures to chemicals and radiation. Boca Raton,
USA: Lewis Publishers; 1992.
- 14 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures: dose-response relationships. Boca Raton,
USA: Lewis Publishers; 1994.
- 15 Gezondheidsraad: Commissie WGD. Man Made Mineral Fibers. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr
1995/02WGD.
- 16 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Minerale kunstvezels. Den Haag.
Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/18.
- 17 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan.
Den Haag: SDU Uitgevers. 1989; Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr 5.
- 18 Gezondheidsraad: Commissie WGD. Berekening van het risico op kanker. Den Haag. Gezondheidsraad.
1995; nr 1995/06WGD.
- 19 McClellan RO. Reducing uncertainty in risk assessment by using specific knowledge to replace default
options. Drug Metabol Revs 1996;28(1&2):149-79.
- 20 Basic epidemiology. Geneva: World Health Organization; 1991.
- 21 World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical
research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France. The World Medical Association Inc. 1994;
- 22 Workshop on comparative methods of toxicity testing. 3-5 May 1995, Wageningen, The Netherlands.
Consensus Document. 1995; Brussel: International Life Sciences Institute Europe; International Life
Sciences Institute Europe; 1995;
- 23 Dunnewijk RM. Physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) modelering en de totstandkoming van
grenswaarden voor chemische stoffen. Utrecht. Vakgroep Natuurwetenschap en Samenleving, Universiteit
Utrecht. 1994; rapport 95002.
- 24 Casanova M and Heck Hd. Of mice, men, and methylene chloride. CIIT Activities 1996;16(4):1-8.
- 25 Calabrese EJ. Multiple chemical interactions. Chelsea, UK: Lewis Publishers. 1991; XXVII. Toxicology
and environmental health series.
- 26 Yang RS, editor. Toxicology of chemical mixtures: case studies, mechanisms, and novel approaches. San
Diego: Academic Press. 1994;
- 27 Simmons JE, editor. Chemical mixtures and quantitative risk assessment. Proceedings of a symposium
sponsored by the Health Effects Laboratory of the US EPA, November 7-10, 1994. 1995; 109 p.
Toxicology.
- 28 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Indoor air, a variable complex mixture: strategy for selection of
(combinations of chemicals) chemicals with high health hazard potential. Environ Technol
1992;13:341-50.
-

- 29 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Selection of chemicals with high health risk at a specific
workplace and assessment of the risk associated with exposure to the mixture of selected chemicals. *Zeist*.
TNO Voeding. 1992; TNO-report V 92.558.
- 30 Cassee FR. Upper respiratory tract toxicity of mixtures of aldehydes. *In vivo* and *in vitro* studies. 1995;
Universiteit Utrecht;
- 31 Feron VJ, Groten JP, Zorge JAv et al. Toxicity studies in rats of simple mixtures of chemicals with the
same or different target organs. *Toxicol Letters* 1995;82/83:506-12.
- 32 Feron VJ, Groten JP, Jonker D et al. Toxicology of chemical mixtures: challenges for today and the future.
Toxicol 1995;105:415-27.
- 33 Cassee FR, Arts JHE, Groten JP et al. Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and
acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol* 1996;70:329-37.
- 34 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. De beoordeling van carcinogeniteit
van chemische stoffen II. Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr 1988/04.
- 35 Health Council of the Netherlands: Committee on the evaluation of the Carcinogenicity of Substances. Risk
assessment of carcinogenic chemicals in The Netherlands. *Reg Toxicol Pharmacol* 1994;19:14-30.
- 36 Crump KS, Allen B, and Faustman E. The use of the benchmark dose approach in health risk assessment.
Washington DC. Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency. 1995;
EPA/630/R-94/007.
- 37 Zeilmaker MJ, Slob W, Jansen EHJM et al. Evaluation of quantitative methods for the determination of
the acceptable daily intake. Bilthoven. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. 1995;
report nr. 659101003.
- 38 Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:854-71.
- 39 Jeffery F. Report on the Benchmark Dose Workshop, September 28-30, 1993, Fairfax Virginia.
Washington DC. ILSI Risk Sciences Institute. 1994;
- 40 Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal* 1995;15:79-89.
- 41 Nair RS, Stevens MW, Martens MA et al. Comparison of BMD with NOAEL and LOAEL values derived
from subchronic toxicity studies. submitted for publicatie 1995;xx:yy-zz.
-

-
- A Vraagstelling
-
- B De commissie
-
- C Methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden

Bijlagen

Vraagstelling

Op 26 oktober 1994 zond de voorzitter van de Gezondheidsraad aan de leden van de Stuurgroep 'Uitgangspunten voor normstelling' een brief, waarin onderstaande passage was opgenomen:

In januari 1993 heb ik de Stuurgroep Uitgangspunten voor normstelling, een werkgroep van de Beraadsgroep Toxicologie, ingesteld. Ik heb de stuurgroep de volgende taak opgedragen: 'begeleiding van de herziening en aanvulling van het advies Uitgangspunten voor normstelling (1985/31) en van de totstandkoming van adviezen over hierbij nauw aansluitende onderwerpen'.

Inmiddels heeft de stuurgroep de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de risico-evaluatie van stoffen geïnventariseerd. De stuurgroep is ook begonnen met het laten opstellen van achtergrondrapporten over deelonderwerpen.

Deze aanpak van het onderwerp 'Uitgangspunten voor normstelling' door de Gezondheidsraad brengt een probleem met zich mee. Dit probleem is, dat belanghebbenden, zoals ministeries, geen inzicht hebben in de inhoud en de voortgang van het project. Om dit probleem op te lossen heb ik besloten tot een verandering van aanpak.

Ik ben voornemens de stuurgroep om te zetten in een commissie in de zin van de Gezondheidswet, die ik te zijner tijd formeel zal installeren. Die commissie krijgt tot taak een 'programmeringsadvies Uitgangspunten voor normstelling' op te stellen, een (kort) advies waarin de nieuwe ontwikkelingen en de te behandelen onderwerpen die van belang zijn voor de normstelling, worden geïnventariseerd. Die onderwerpen kunnen vervolgens in deeladviezen nader worden uitgewerkt. De stuurgroep heeft al veel voorbereidend werk verricht voor deze nieuwe aanpak. Het doen opstellen van achtergrondrapporten vindt normaal doorgang.

De commissie

De Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden was ten behoeve van dit advies als volgt samengesteld:

- dr WRF Notten, *voorzitter*
hoogleraar toxicologie, TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
 - dr WFJPM ten Berge
toxicoloog, DSM, Heerlen
 - dr BJ Blaauboer
toxicoloog, Research Instituut Toxicologie (RITOX), Universiteit Utrecht
 - dr VJ Feron
hoogleraar biologische toxicologie, TNO Voeding, Zeist
 - dr ir PHM Lohman
hoogleraar stralengenetica en chemische mutagenese, Sylvius Laboratorium,
Rijksuniversiteit Leiden
 - dr ir G de Mik
toxicoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr RA Woutersen, *adviseur*
toxicoloog/patholoog, TNO Voeding, Zeist
 - dr JA van Zorge, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den
Haag
 - dr ir PW van Vliet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk
-

- dr WF Passchier, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

Redactionele bijdrage werd geleverd door drs AB Leussink. De commissie werd administratief ondersteund door mw W van Bladel-Tactor. Lay-out: J van Kan.

Methoden voor het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden

In deze bijlage beschrijft de commissie twee methoden voor het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden, te weten de NOAEL/UF-methode en de door Crump ontwikkelde ‘benchmark dose’-methode (BMD-methode). Voor verdere informatie verwijst zij naar ^{10 36 37}.

A NOAEL/UF-methode

In de praktijk leidt men NOAEL's af door het vergelijken van een blootgestelde groep mensen of proefdieren met een controlegroep. Er is sprake van een ‘geen waargenomen nadelig effectniveau’ als het verschil in frequentie of ernst van een effect tussen blootgestelde en controlegroep statistisch of biologisch niet significant is. Bij de NOAEL gaat het om het hoogste ‘geen waargenomen nadelig effectniveau’ voor het kritische nadelige effect, het effect dat als schadelijk voor de gezondheid wordt beschouwd en bij toenemende blootstelling als eerste optreedt.

De gezondheidkundige advieswaarde wordt gevonden door de NOAEL te delen door een onzekerheidsfactor (UF), die is opgebouwd uit deelfactoren. De Commissie Van Genderen noemde als deelfactoren ¹:

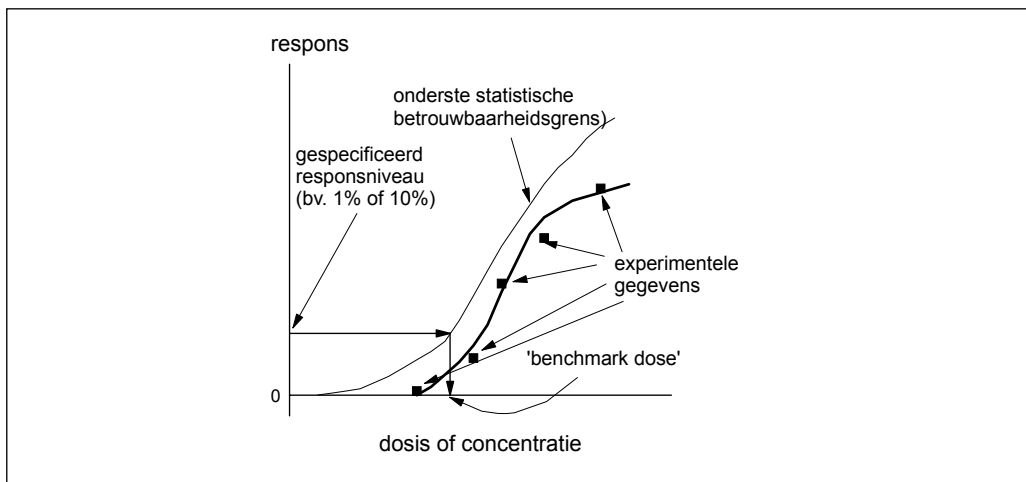
- factor voor het in rekening brengen van experimentele onvolkomenheden
 - factor voor het extrapoleren van dier naar mens (*interspecies*-onzekerheidsfactor)
 - factor voor het in rekening brengen van verschillen in gevoeligheid in de blootgestelde bevolkingsgroep (*intraspecies*-onzekerheidsfactor).
-

Andere factoren kunnen rol spelen, als de gegevens niet voldoende relevant worden geacht voor de situatie waarop de advieswaarde betrekking heeft. Bijvoorbeeld als de gezondheidkundige advieswaarde geldt voor chronische blootstelling en slechts sub-chronische gegevens ter beschikking staan.

De Commissie Van Genderen gaf aan dat de onzekerheidsfactor kan worden verkregen door de deelfactoren te combineren, bijvoorbeeld door ze te vermenigvuldigen of door de kwadraten van de logaritmes van de deelfactoren op te tellen en vervolgens de vierkantswortel te nemen (in het laatste geval krijgt men de logaritme van de onzekerheidsfactor). De meest gebruikelijke methode³⁶, ook in Nederland, is het vermenigvuldigen van de deelfactoren om de UF te verkrijgen.*

B BMD-methode

Bij de BMD-methode vormt een blootstelling-responscurve verkregen door aanpassing aan de experimentele gegevens de start. Voor de aanpassing is het nodig uit te gaan van een bepaald functioneel verband. Bij die curve bepaalt men tevens een onderste statistische betrouwbaarheidsgrens, meestal gebaseerd op het 95%-criterium. De 'benchmark dose' of BMD is de onderste statistische betrouwbaarheidsgrens van de blootstelling die behoort bij een bepaald responsniveau, bijvoorbeeld 1% of 10%. De afleiding van de BMD is schematisch weergegeven in figuur 8.



Figuur 8 Het afleiden van een 'benchmark dose' uit experimentele gegevens over het kritische nadelige effect.

* De tweede methode zou moeten worden gebruikt indien extrapolatie van dier naar mens geschiedt op basis van calorische inname in plaats van op basis van lichaamsgewicht¹.

De gezondheidskundige advieswaarde wordt verkregen door de BMD te delen door onzekerheidsfactoren. Behalve factoren die betrekking hebben op *interspecies*-verschillen en onvolkomenheden in de onderzoekgegevens, moet hier een factor worden toegepast om van het responsniveau dat behoort bij de BMD, te gaan naar een responsniveau dat aanvaardbaar wordt geacht. Daartoe is het wenselijk om een functionele vorm voor de blootstelling-responscurve in het blootstellingstraject beneden de BMD aan te nemen. De laatstgenoemde factor brengt ook de verschillen in gevoeligheid in de blootgestelde bevolkingsgroep in rekening.

