

Gezondheidsraad

Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen

Leidraad voor het berekenen van risicogetallen voor genotoxisch
carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme

Voorwoord

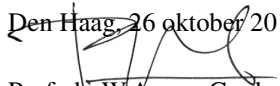
Voor u ligt de nieuwe leidraad voor het afleiden van risicogetallen. De Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) berekent deze risicogetallen, op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, voor kankerverwekkende stoffen zonder veilig blootstellingsniveau.

De methodiek voor het afleiden van risicogetallen is door de Gezondheidsraad in 1995 in een leidraad vastgelegd. Wetenschappelijke ontwikkelingen sindsdien zijn voor de commissie aanleiding geweest om deze leidraad te actualiseren.

De nieuwe leidraad beschrijft een methodiek uitgaande van epidemiologische gegevens, en een methodiek uitgaande van toxicologische gegevens. Bij het opstellen van deze leidraad heeft de commissie uitgebreid kennisgenomen van de methodieken zoals die door andere landen en organisaties worden gehanteerd. Een overzicht van de buitenlandse methodieken kunt u terugvinden in bijlage E.

De commissie zal de geactualiseerde leidraad vanaf heden hanteren bij het opstellen van de adviezen over kankerverwekkende stoffen.

Den Haag, 26 oktober 2012



Prof. dr. W.A. van Gool
voorzitter Gezondheidsraad

Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen

Leidraad voor het berekenen van risicogetallen voor genotoxisch
carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme

aan:

de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr. 2012/16, Den Haag, 26 oktober 2012

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/16.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-918-2

Inhoud

Voorwoord 3

1 Inleiding 9

2 Achtergrond 11

2.1 Grenswaarden 11

2.2 Vaststellen van risiconiveaus 13

2.3 Afleiding risicogetallen tot op heden 16

3 Risicoschatting op basis van humane gegevens 19

3.1 Stap 1: Het beoordelen van de gegevens en het selecteren van sleutelonderzoek 20

3.2 Stap 2: Het bepalen van het relatieve risico 24

3.3 Stap 3: Het berekenen van een extra risico en risicogetallen 26

4 Risicoschatting op basis van dierexperimentele gegevens 29

4.1 Stap 1: Het beoordelen van de gegevens en de selectie van sleutelonderzoek 30

4.2 Stap 2: Het bepalen van het startpunt voor het schatten van de carcinogene activiteit 32

4.3 Stap 3: Het schatten van de carcinogene activiteit in proefdieren 34

4.4 Stap 4: Het schatten van het risico voor de mens en het berekenen van risicogetallen 36

Referenties 39

	Bijlagen <i>43</i>
A	De commissie <i>45</i>
B	Beoordeling kwaliteit onderzoek <i>47</i>
C	Bradford-Hill richtlijn voor causaliteit <i>51</i>
D	Voorbeeld overlevingstabel <i>53</i>
E	Aanpak andere (internationale) instanties <i>59</i>
F	Verklarende woordenlijst <i>71</i>

Inleiding

Het beschermen van werknemers tegen schadelijke effecten van blootstelling aan stoffen op de werkplek is een van de uitgangspunten van het Nederlandse arbeidsomstandighedenbeleid. In het algemeen betekent dit dat voor een stof enerzijds bepaald wordt wat een veilig blootstellingsniveau is en anderzijds toegezien wordt dat dit niveau in de praktijk niet overschreden wordt. Voor een bepaalde groep kankerverwekkende (carcinogene) stoffen, namelijk die met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, is het echter niet mogelijk een blootstellingsniveau af te leiden waarbij geen gezondheidseffecten optreden. Voor deze groep stoffen wordt aangenomen dat elke blootstelling, ongeacht hoe laag deze is, een bepaald risico op kanker met zich meebrengt.

Internationaal is er geen eenduidige aanpak om het risico van blootstelling aan deze groep carcinogene stoffen te beoordelen. In Nederland berekent de Gezondheidsraad voor deze stoffen risicogetallen: blootstellingsniveaus die overeenkomen met een vooraf door de overheid vastgesteld extra risico op kanker. Deze risicogetallen vormen de wetenschappelijke basis voor het vaststellen van grenswaarden.

De afleiding van risicogetallen is door de Gezondheidsraad in 1995 vastgelegd in de Leidraad *Berekening van het risico op kanker*.¹ Die leidraad is gericht op het berekenen van risicogetallen uitgaande van dierexperimenteel onderzoek, omdat betrouwbare epidemiologische gegevens destijds schaars waren. Inmiddels zijn deze gegevens steeds vaker beschikbaar, evenals nieuwe methoden om epidemiologische en dierexperimentele gegevens te analyseren. Deze ontwik-

kelingen zijn voor de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling stoffen (GBBS), hierna kortweg de commissie genoemd, aanleiding geweest om een nieuwe leidraad te formuleren voor het afleiden van risicogetallen. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage A van dit advies.

In hoofdstuk 2 schetst de commissie de achtergrond van het gebruik van risicogetallen en beschrijft ze kort de tot nu toe gehanteerde methodiek van de Gezondheidsraad. In hoofdstukken 3 en 4 presenteert ze haar geactualiseerde leidraad.

Achtergrond

2.1 Grenswaarden

Werken met kankerverwekkende stoffen kan ernstige gevolgen voor de gezondheid hebben. Richtlijnen ter bescherming van werknemers tegen beroepsgerelateerde risico's wordt in Nederland gereguleerd in de Arbeidsomstandighedenwet. Het daarbij behorende Arbeidsomstandighedenbesluit bevat expliciete regelgeving voor het werken met carcinogene stoffen. Deze schrijft voor dat blootstelling aan gevaarlijke stoffen voorkomen of beperkt moet worden en dat carcinogene stoffen, indien technisch mogelijk, vervangen moeten worden. Uitgangspunt daarbij is dat blootstelling zo laag moet zijn als redelijkerwijs mogelijk is. Dit staat internationaal bekend als het ALARA-principe (*'as low as reasonably achievable'*).

Een belangrijke maatregel voor het beheersen van blootstelling aan gevaarlijke stoffen is het toepassen van grenswaarden. Grenswaarden zijn wettelijk vastgestelde, maximaal toegestane (tijdgewogen gemiddelde) concentraties van stoffen op de werkplek, die werknemers moeten beschermen tegen de nadelige gezondheidseffecten van blootstelling aan deze stoffen.

2.1.1 Gezondheidskundige advieswaarden

Een gezondheidskundige advieswaarde is een 'veilig' (beroepsmatig) blootstellingsniveau: bij blootstelling gelijk aan of lager dan de gezondheidskundige

advieswaarde, zijn geen schadelijke effecten op de gezondheid te verwachten.² Deze gezondheidskundige advieswaarden worden door de Gezondheidsraad afgeleid, en zijn de basis waarop de bewindspersoon van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) een wettelijke grenswaarde vaststelt.

Of er voor een carcinogene stof een gezondheidskundige advieswaarde kan worden afgeleid, hangt af van de intrinsieke eigenschappen van de stof. In de *Leidraad classificatie carcinogene stoffen* beschrijft de Gezondheidsraad het kader voor de indeling van carcinogene stoffen op basis van werkingsmechanisme.³ Hierin worden vier verschillende categorieën onderscheiden:

- niet-genotoxische carcinogenen. Deze stoffen zijn in staat verschillende fasen in het kankerproces te bevorderen, zonder het DNA direct of indirect te beschadigen
- genotoxische carcinogenen met een niet-stochastisch werkingsmechanisme. Deze stoffen gaan geen *directe* interactie aan met het DNA, maar kunnen uiteindelijk wel *indirect* DNA-schade veroorzaken
- genotoxische carcinogenen met een stochastisch werkingsmechanisme. Deze stoffen kunnen een directe interactie aangaan met het DNA en daardoor schade aan het DNA veroorzaken
- genotoxische carcinogenen met een onbekend werkingsmechanisme.

Voor een carcinogene stof met een niet-genotoxisch, of een niet-stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, wordt aangenomen dat deze alleen kanker kan veroorzaken indien de blootstelling een bepaalde drempelwaarde overschrijdt. Voor deze twee categorieën carcinogene stoffen is het in principe mogelijk een gezondheidskundige advieswaarde af te leiden.

Voor genotoxisch carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme is op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten geen veilig blootstellingsniveau aan te geven waaronder geen kankervorming meer optreedt, en wordt verondersteld dat er bij elk blootstellingsniveau een bepaalde kans bestaat op het ontstaan van kanker.

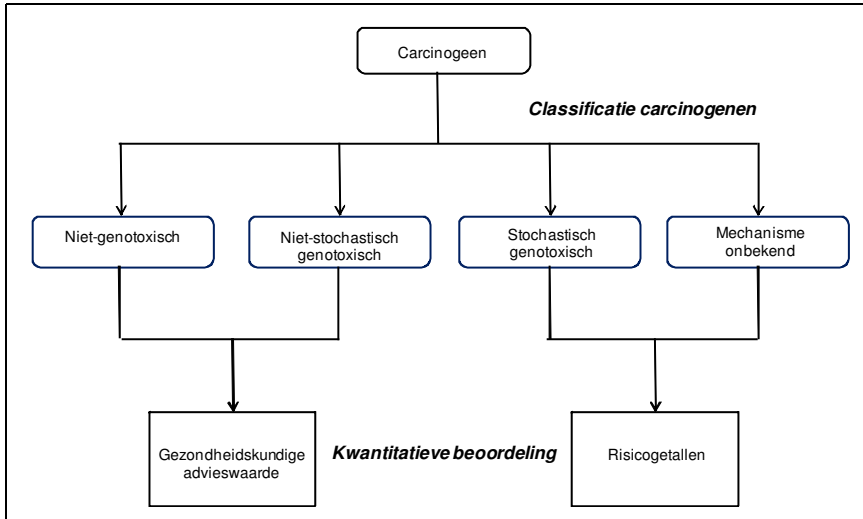
Voor genotoxisch carcinogene stoffen waarvan het werkingsmechanisme onduidelijk is, geldt veiligheidshalve dezelfde aanname. Deze laatste groep zal de commissie in deze leidraad impliciet als “stochastisch genotoxisch werkend carcinogeen” beschouwen.

2.1.2 *Risicogetallen*

Omdat het voor carcinogene stoffen met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme niet mogelijk is om een gezondheidskundige advieswaarde af te

leiden, berekent de Gezondheidsraad op verzoek van de minister van SZW zogenoemde risicogetallen (zie figuur 1). Een risicogetal is een blootstellingsniveau (een concentratie in de lucht) dat overeenkomt met een vooraf (door de overheid) bepaalde extra kans op het optreden van kanker ten gevolge van die blootstelling.

Internationaal is er geen eenduidige aanpak voor de risicoschatting van carcinogene stoffen met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme. De door andere internationale instanties beschreven aanpakken verschillen in opzet en uitwerking. De commissie heeft deze samengevat in bijlage E.



Figuur 1 Overzicht van de verschillende categorieën carcinogene stoffen (op basis van werkingsmechanisme) en de consequentie voor de keuze tot het afleiden van een gezondheidskundige advieswaarde of risicogetallen.

2.2 Vaststellen van risiconiveaus

De bewindspersoon van SZW heeft voor het berekenen van risicogetallen twee algemene risiconiveaus vastgesteld: een streefrisiconiveau en een verbodrisiconiveau.

Deze risiconiveaus zijn in 1992 voorgesteld door de toenmalige subcommissie MAC-waarden van de Arboraad*. De Arboraad heeft zich hierbij mede geba-

* In 1993 is de Arboraad overgegaan in de Commissie Arbeidsomstandigheden van de SER. De Subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW) heeft de rol van de subcommissie MAC-waarden overgenomen.

seerd op de risiconiveaus die destijds in andere beleidskaders werden gebruikt.⁴ Zo bestaat er een maximaal toelaatbaar risiconiveau van 1×10^{-6} per jaar om te overlijden ten gevolge van blootstelling aan straling.⁵ Het nationale milieubeleid hanteert twee risiconiveaus als grens voor blootstelling aan kankerverwekkende stoffen in het milieu:

- de concentratie die overeenkomt met het maximaal toelaatbaar risiconiveau (MTR) leidt naar verwachting bij blootstelling gedurende een jaar tot een (extra) kans om te overlijden aan kanker van 1 per miljoen (1×10^{-6})
- de concentratie die overeenkomt met het verwaarloosbaar risiconiveau (VR) leidt naar verwachting bij blootstelling gedurende een jaar tot een (extra) kans om te overlijden aan kanker van 1 per 100 miljoen (1×10^{-8}).

Risiconiveaus voor op de werkplek worden uitgedrukt als een kans op het optreden van extra gevallen van kanker gedurende het leven (zie kader), ten gevolge van beroepsmatige blootstelling, uitgaande van een arbeidsperiode van 40 jaar (8 uur per dag, 40 uur per week).⁴ De Arboraad stelde voor een extra individueel risiconiveau na te streven van 1×10^{-6} (één op de miljoen) per jaar blootstelling aan kankerverwekkende stoffen in de arbeidsomgeving. In de arbeidssituatie komt dit neer op een streefrisiconiveau van 4×10^{-5} voor 40 jaar beroepsmatige blootstelling.⁴

Beneden het blootstellingsniveau behorende bij het streefrisiconiveau, behoeven geen extra beschermende maatregelen te worden genomen. Er is naast een streefrisiconiveau ook een verbodsrisoniveau vastgesteld, dat een factor 100 hoger ligt (dat wil zeggen een risico van 4×10^{-3}). Het verbodsrisoniveau impliceert dat deze niet mag worden overschreden.

De beleidsmatig toegepaste risiconiveaus voor blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme, zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 Risiconiveaus die worden gehanteerd voor blootstelling aan kankerverwekkende stoffen op de werkplek en in het milieu.

		Risico- periode	Blootstellingperiode ^a	Risiconiveau
Arbo	Verbodsrisico	Leven	Arbeidsleven	4×10^{-3}
			Een jaar	1×10^{-4}
	Streefrisico	Leven	Arbeidsleven	4×10^{-5}
			Een jaar	1×10^{-6}
Milieu	Maximaal toelaatbaar risico	Leven	Levenslang	1×10^{-4}
			Een jaar	1×10^{-6}
	Verwaarloosbaar risico	Leven	Levenslang	1×10^{-6}
			Een jaar	1×10^{-8}

^a Voor het afleiden van het risico gerelateerd aan blootstelling gedurende een heel (arbeids)leven geldt een periode van 40 jaar voor blootstelling op de werkplek en een periode van 100 jaar voor blootstelling via het milieu.

Risicogetal: extra risico op kanker

Het extra risico op kanker door blootstelling aan een stof wordt uitgedrukt als een geschat aantal extra gevallen van kanker, ongeacht de algemene sterfte in de populatie. Dit extra risico op kanker kan worden uitgedrukt als extra gevallen van sterfte (mortaliteit), of als extra gevallen van ziekte (incidentie). De commissie illustreert dit hieronder voor een stof die longkanker veroorzaakt.

Extra risico op basis van mortaliteit

Van elke 100.000 mannen die in Nederland overlijden, sterven er ongeveer 11.200 aan longkanker. Het streefrisiconiveau van $4:10^{-5}$, uitgedrukt als sterfte, komt overeen met 4 extra sterfgevallen aan longkanker (11.200 en 4 extra, totaal 11.204) per 100.000 algemene sterfgevallen.

Extra risico op basis van incidentie

Van de 100 mannen die longkanker krijgen, sterven er circa 90 aan de ziekte. Onder 100.000 sterfgevallen zullen dus bij benadering 12.444 mannen longkanker hebben gekregen ($100/90 \times 11.200$). Het streefrisiconiveau van $4:10^{-5}$, uitgedrukt als incidentie, komt overeen met 4 extra gevallen van longkanker (12.444 en 4 extra, totaal 12.448) per 100.000 algemene sterfgevallen.

Nadat de Gezondheidsraad een advies met risicogetallen heeft gepubliceerd, toetst de subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW) van de Sociaal Economische Raad (SER) de technische haalbaarheid van invoering van een wettelijke grenswaarde op het niveau van het streefrisico, en adviseert vervolgens de bewindspersoon van SZW. Bij de toetsing betreft de subcommissie naast de centrale werkgevers- en werknemersorganisaties ook brancheorganisaties. Ten slotte stelt de bewindspersoon van SZW de nieuwe wettelijke grenswaarde vast. In de praktijk komt het erop neer dat voorgestelde grenswaarden liggen tussen het niveau van het streefrisico en het niveau van het verbodrisico.

2.3 Afleiding risicogetallen tot op heden

In 1995 publiceerde de Gezondheidsraad een leidraad voor het afleiden van risicogetallen.¹ De commissie gaf in deze leidraad aan zich bij voorkeur te baseren op gegevens die afkomstig zijn van epidemiologisch onderzoek. Deze gegevens zijn namelijk direct, of met slechts geringe aanpassingen, toepasbaar voor een risicoschatting voor de beroepsbevolking. Aangezien betrouwbare epidemiologische gegevens destijds vaak ontbraken, was de commissie in haar vorige leidraad genooddaakt uit te gaan van carcinogeniteitsgegevens verkregen uit dierexperimenteel onderzoek.

De commissie heeft verschillende stappen onderscheiden om tot risicogetallen te komen:

- de selectie van gegevens die bruikbaar zijn voor het afleiden van risicogetallen
- het schatten van de carcinogene activiteit* van een stof
- het schatten van de dagelijkse dosis met betrekking tot de carcinogene activiteit
- het schatten van het gezondheidsrisico voor de mens in het arbeidzame leven
- het afleiden van blootstellingsniveaus behorend bij vastgestelde risiconiveaus.

Voor elke stap beschreef de commissie standaardmethoden. De carcinogene activiteit bijvoorbeeld, uitgedrukt als incidentie per eenheid van de dagelijkse dosis of per eenheid van luchtconcentratie, werd door de commissie met lineaire extra-

* De carcinogene activiteit van een stof is gedefinieerd als 'de toename van de incidentie van tumoren binnen de proefpopulatie of onderzoeksgroep, toe te schrijven aan blootstelling gedurende een bepaalde proefperiode of waarnemingsperiode, en vergeleken met de tumorincidentie in een controlegroep'.

polatie berekend uit de laagste dosis of luchtconcentratie waarbij een significante toename van het aantal dieren met tumoren optrad in vergelijking met de controlegroep(en). Vervolgens rekende de commissie met behulp van standaardwaarden de carcinogene activiteit in proefdieren om naar een levenslang kanker-risico voor de mens, ten gevolge van blootstelling op de werkplek. Tenslotte leidde de commissie de blootstellingsniveaus af behorend bij een extra risico op kanker van 4×10^{-3} en 4×10^{-5} .

Risicoschatting op basis van humane gegevens

De toegenomen beschikbaarheid van epidemiologische en toxicologische gegevens en de ontwikkeling van nieuwe modellen voor risicobeoordeling zijn voor de commissie aanleiding geweest voor een actualisatie van de leidraad *Berekening van het risico op kanker*.¹

De leidraad is een algemene richtlijn voor het afleiden van risicogetallen. In de praktijk hanteert de commissie een stof-specifieke benadering, waarbij de meest geschikte aanpak bepaald wordt op basis van integratie van het geheel aan beschikbare gegevens. De commissie beschrijft dit proces in de door haar op te stellen adviezen over specifieke stoffen.

De commissie berekent risicogetallen bij voorkeur op basis van epidemiologisch onderzoek, aangezien zo de onzekerheden worden voorkomen die geassocieerd zijn met biologische verschillen tussen mens en dier. Bovendien zijn de blootstellingcondities van epidemiologisch onderzoek, in tegenstelling tot die in dierstudies, in het algemeen een goede afspiegeling van de blootstellingsomstandigheden op de werkplek.

In dit hoofdstuk beschrijft de commissie haar aanpak op basis van humane gegevens, in hoofdstuk 4 komt het gebruik van dierexperimentele gegevens aan bod.

Risicogetallen voor verschillende vormen van kanker

Sommige stoffen kunnen meerdere vormen van kanker veroorzaken. Aangezien een werknemer beschermd moet worden tegen alle vormen van kanker die een stof kan veroorzaken, heeft een risicogetal bij voorkeur betrekking op alle vormen van kanker die deze stof kan veroorzaken. In de praktijk is dat echter zelden het geval omdat de beschikbare gegevens slechts betrekking hebben op enkele specifieke vormen van kanker. Daarom leidt de commissie in principe voor elke vorm van kanker een risicogetal af. Het laagste risicogetal dient dan als basis voor een grenswaarde.

Als verschillende vormen van kanker optreden, bij een vergelijkbaar blootstellingniveau, kunnen deze in principe gecombineerd geanalyseerd worden door uit te gaan van gecombineerde sterfte- of incidentiecijfers. Omdat deze benadering specifieke eisen stelt aan de onderliggende (blootstellings)gegevens, kan deze niet zonder meer worden toegepast.

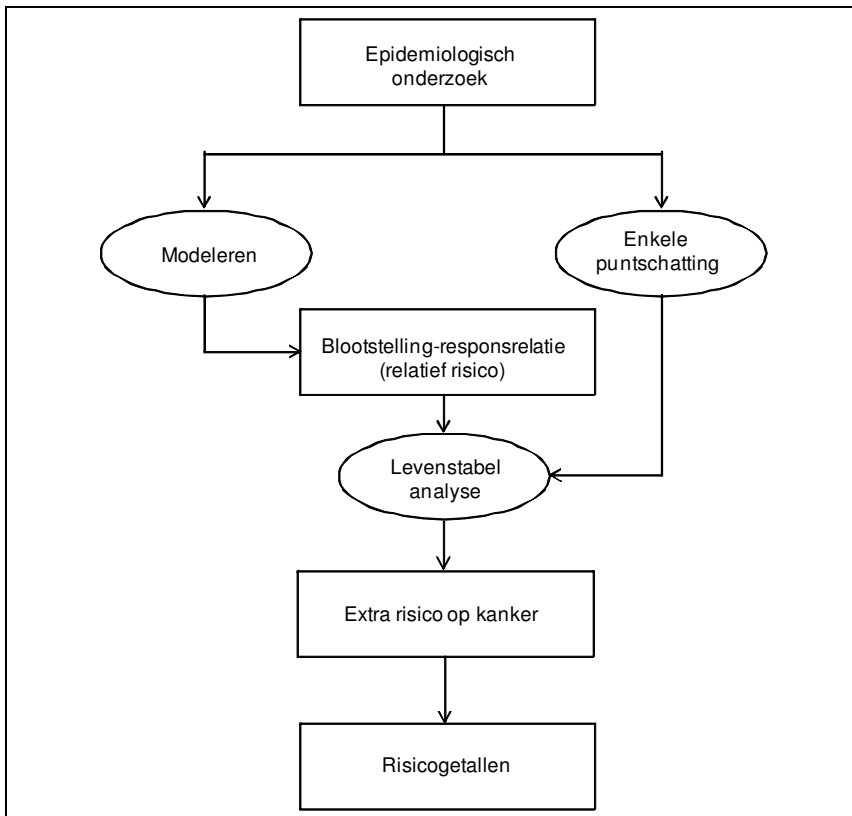
Stapsgewijze aanpak voor het afleiden van risicogetallen

Voor het afleiden van risicogetallen op basis van humane gegevens onderscheidt de commissie globaal de volgende stappen (zie figuur 2):

- 1 het beoordelen van de gegevens en de selectie van het sleutelonderzoek
- 2 het bepalen van het relatieve risico
- 3 het berekenen van een extra risico en risicogetallen.

3.1 Stap 1: Het beoordelen van de gegevens en het selecteren van sleutelonderzoek

Bij de beoordeling van gegevens op bruikbaarheid voor het berekenen van risicogetallen spelen diverse aspecten een rol, zoals het type onderzoek waarvan de gegevens afkomstig zijn, de kwaliteit van het onderzoek en de betrouwbaarheid van de gegevens.



Figuur 2 Stapsgewijze aanpak voor het afleiden van risicogetallen op basis van humane gegevens.

3.1.1 Typen epidemiologisch onderzoek

Het onderzoek, dat de bron van informatie vormt dat als uitgangspunt dient voor het berekenen van risicogetallen, wordt ook wel sleutelonderzoek genoemd. Bij voorkeur combineert de commissie meerdere epidemiologische studies voor haar risicoschatting (zie paragraaf ‘Gepoolde onderzoeken en meta-analyses’). Epidemiologische onderzoeken die het meest geschikt zijn om kankerrisico’s op de lange termijn vast te stellen betreffen cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek.

In een cohortonderzoek wordt een groep mensen met een gemeenschappelijk kenmerk, bijvoorbeeld de blootstelling aan een mogelijk kankerverwekkende stof, gedurende lange tijd gevolgd. Het risico op kanker ten gevolge van de

blootstelling kan afgeleid worden door het optreden van kanker in dit cohort te vergelijken met het optreden van kanker in een referentiecohort. De sterkte van het verband tussen blootstelling en het optreden van de ziekte, wordt uitgedrukt als het relatieve risico (RR).

In een andere opzet wordt een relatief risico verkregen uit een vergelijking met de algemene bevolking, na correctie voor leeftijd en geslacht. In dat geval spreekt men van een *Standardized Mortality Ratio* (SMR) als sterftecijfers worden gebruikt, of *Standardized Incidence Ratio* (SIR) bij gebruik van incidentiecijfers.

In een patiënt-controleonderzoek wordt van een groep patiënten met een bepaalde vorm van kanker, de blootstelling in het verleden geschat en vergeleken met de blootstelling van een controlegroep zonder die ziekte. Deze methode van epidemiologisch onderzoek is in het algemeen minder accuraat, omdat informatie retrospectief wordt verkregen. Voor de selectie van de controlegroep bestaan dan ook strikte criteria. In plaats van een relatief risico berekent men in een patiënt-controleonderzoek de *odds ratio*: de verhouding van de fractie blootgestelden tussen patiënten en controles. De *odds ratio* geeft een schatting van het relatieve risico. Zeker als er sprake is van relatief zeldzame aandoeningen komen *odds ratio* en relatief risico goed overeen.

3.1.2 Richtlijnen beoordeling epidemiologisch onderzoek

De commissie acht epidemiologisch onderzoek alleen geschikt voor het afleiden van een risicogetal, als de studie van voldoende kwaliteit is en de blootstelling en het bijbehorende risico gekwantificeerd zijn. Het kader dat de commissie hanteert bij de beoordeling van epidemiologisch onderzoek is beschreven in bijlage B.

Het is van belang dat de gegevens over zowel blootstelling als gezondheidseffect van acceptabele kwaliteit zijn (beperkte informatiebias), dat aan minimale methodologische criteria wordt voldaan omtrent selectie van de populatie (minimale selectiebias) en de kans op vertekening door andere oorzaken van het gezondheidseffect gering zijn (beperkte confoundingbias). Bij de beoordeling van epidemiologische studies hanteert de commissie de CBO-richtlijnen*. Deze beschrijven algemene aandachtspunten en criteria omtrent de beoordeling van de kwaliteit van de humane gegevens. De criteria sluiten aan bij internationale criteria zoals die voor observationeel onderzoek in het STROBE**-project zijn beschreven.⁶

* Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg.

** <http://www.strobe-statement.org> [geraadpleegd op 07-09-2012]

Het berekenen van risicogetallen vereist een betrouwbare kwantitatieve maat voor blootstelling. De manier waarop in een epidemiologisch onderzoek de blootstelling is geschat, is daarom van groot belang. De criteria van CBO en van STROBE zijn niet specifiek gericht op de betrouwbaarheid van de blootstelling. Recent zijn aanvullende criteria geformuleerd om op een getrapte manier de bruikbaarheid van epidemiologisch onderzoek voor kwantitatieve risicobeoordeling te evalueren, met name in relatie tot blootstellingsaspecten.⁷ Belangrijke aspecten voor de commissie in deze evaluatie zijn de mate waarin de geschatte blootstelling de werkelijke blootstelling tijdens de risicoperiode van het cohort weergeeft (interne validiteit) en de mate waarin het scenario van de meting representatief is voor de studie (externe validiteit). Op basis van de beschikbare gegevens kiest de commissie uiteindelijk de meest geschikte blootstellingsmaat, bijvoorbeeld een gemiddeld blootstellingsniveau of een cumulatieve blootstellingswaarde.

Om te bepalen of een epidemiologisch onderzoek uiteindelijk geschikt is als sleutelonderzoek, moet beoordeeld worden of een associatie tussen de blootstelling aan een stof en het optreden van kanker als een oorzakelijk verband kan worden geïnterpreteerd. Traditioneel worden hiervoor negen aandachtspunten gebruikt.⁸ Deze zijn opgesomd in bijlage C.

3.1.3 *Gepoolde onderzoeken en meta-analyses*

Een enkelvoudig onderzoek van voldoende kwaliteit kan als uitgangspunt dienen voor het berekenen van risicogetallen. De commissie prefereert echter het samenvoegen van verschillende onderzoeken, omdat hiermee een meer betrouwbare uitkomst kan worden verkregen. Epidemiologisch onderzoek kan samengevoegd worden op basis van individueel gegevens of samengevatte (geaggregeerde) gegevens (meta-analyse).

Epidemiologisch gegevens die op individueel niveau worden samengevoegd en geanalyseerd betreffen meerdere populaties (veelal in verschillende landen). Omdat gegevens voor elk individu in het onderzoek beschikbaar zijn, is het mogelijk deze te corrigeren voor versturende variabelen.

Ook in een meta-analyse worden verschillende onderzoeken samengevoegd. De onderliggende individuele gegevens zijn dan echter niet beschikbaar, zodat de analyse op geaggregeerd niveau plaatsvindt. Dit kan tot heterogeniteit in de uitkomsten leiden, omdat zelfs onderzoeken die in hoge mate overeenkomen toch op onderdelen verschillen vertonen. Met dit aspect dient men in de evaluatie rekening te houden.

3.1.4 *Incidentiecijfers versus mortaliteitscijfers*

Door verbeterde diagnose- en behandeltechnieken is het verschil tussen het aantal nieuwe gevallen van kanker en de uiteindelijke sterfte hieraan in de loop van de tijd groter geworden. Veel epidemiologisch onderzoek is gebaseerd op cijfers over sterfte (mortaliteit), omdat deze van oudsher goed zijn gedocumenteerd. Steeds vaker echter wordt epidemiologisch onderzoek gebaseerd op de incidentie van kanker (het aantal nieuwe gevallen van een ziekte per tijdseenheid). Het arbeidsomstandighedenbeleid beoogt werknemers primair te beschermen tegen het optreden van ziekte, in dit geval kanker, ongeacht de uiteindelijke sterfte hieraan. Daarom geeft de commissie de voorkeur aan risicogetallen op basis van incidentiecijfers boven mortaliteitscijfers. Bijkomend voordeel is het feit dat de registratie van incidentiegegevens in het algemeen betrouwbaarder is dan de registratie van mortaliteitsgegevens. Bij het vaststellen van kanker vindt namelijk altijd histopathologische bevestiging plaats en er is dus sprake van minder misclassificatie.

In het geval dat er geen incidentiecijfers beschikbaar zijn, is het in principe mogelijk om mortaliteitscijfers om te rekenen naar incidentiecijfers. De meest geschikte manier hiervoor staat niet op voorhand vast en zal door de commissie per situatie bepaald worden. Meerdere factoren kunnen hierbij een rol spelen, zoals de levensverwachting en sterfte na diagnose.

3.2 **Stap 2: Het bepalen van het relatieve risico**

In een epidemiologisch onderzoek wordt het risico op kanker na blootstelling aan een stof in het algemeen weergegeven als een relatief risico. Bij voorkeur beschrijven de gegevens de hoogte van het relatieve risico over een zeker bereik van blootstellingsniveaus. Met behulp van een model kan er dan een blootstelling-responsrelatie worden afgeleid, en optimaal gebruik worden gemaakt van de beschikbare gegevens.

3.2.1 *Modelleren van individuele en geaggregeerde gegevens*

De commissie geeft uit wetenschappelijk oogpunt de voorkeur aan het werken met gegevens die geanalyseerd kunnen worden op individueel niveau. Met behulp van parametrische modellen kan er worden bepaald of op basis van individuele gegevens, na correctie voor mogelijk verstorende variabelen, een bruikbare algemene blootstelling-responsrelatie kan worden afgeleid*.

In de praktijk zijn individuele gegevens zelden beschikbaar voor de commissie. Zeker in het verleden werden individuele blootstellingsmetingen vaak eerst samengevoegd tot een of meerdere blootstellingscategorieën en daarna op geaggregeerd niveau geanalyseerd. In de praktijk is de commissie daarom vaak aangewezen op secundaire gegevens* op basis van gepubliceerde analyses, en de hier aan onderliggende keuzes en aannames van de auteurs. Indien de auteurs geen blootstelling-responsanalyse hebben uitgevoerd, bijvoorbeeld met Poisson-regressie of lineaire regressie, zal de commissie dit achteraf alsnog overwegen. De Gezondheidsraad heeft dit eerder gedaan in zijn advies over asbest.⁹ Voor het achteraf modelleren van de blootstelling-responsrelatie is een representatieve puntschatting van een blootstellingscategorie, zoals bijvoorbeeld het geometrisch gemiddelde of de mediaan van de blootstelling, het meest geschikt.**

Indien meerdere studies beschikbaar zijn, zal de commissie een meta-regressie of meta-analyse overwegen. Een recent voorbeeld van een dergelijke analyse op basis van gepubliceerde gegevens is de meta-analyse voor asbest.⁹

De uiteindelijke blootstelling-responsrelatie in de vorm van een lineaire regressievergelijking of een complexere parametrische functie, dient vervolgens als een startpunt om een extra levenslang risico af te leiden.***

3.2.2 *Relatief risico op basis van een enkele blootstellingsgroep*

Slechts als er geen blootstelling-responsrelatie afgeleid kan worden zal de commissie, bij gebrek aan beter, een puntschatting van het relatieve risico op basis van een enkele blootstellingsgroep overwegen voor het berekenen van een risicogetal.

* Veelgebruikte methoden om associaties te onderzoeken op individueel niveau zijn overlevingsanalyse en logistische regressie.

* Geaggregeerde gegevens waarbij naast de individuele blootstellingsgegevens, ook andere individuele karakteristieken, zoals geslacht en leeftijd, zijn samengevoegd.

** De commissie geeft in het algemeen de voorkeur aan het gebruik van de mediaan omdat deze minder gevoelig is voor uitschieters in de blootstellingsgegevens. Betreft de geschatte blootstelling een bereik met uitsluitend een ondergrens (bijvoorbeeld lager dan 100 mg/m³) of een bovengrens (hoger dan 10 ppm), dan leidt de commissie een puntschatting af door respectievelijk te delen door, of te vermenigvuldigen met, een factor 2.

*** Meer achtergrondinformatie met betrekking tot het analyseren van epidemiologisch onderzoek is onder andere beschreven in het epidemiologische handboeken van Rothman & Greenland en, speciek in relatie tot de werkomgeving, Checkoway *e.a.*¹⁰

3.3 Stap 3: Het berekenen van een extra risico en risicogetallen

De uit epidemiologisch onderzoek verkregen kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan een stof en het relatieve risico op kanker, moet omgerekend worden naar een bruikbare risicomaat voor het afleiden van een risicogetal. Dit houdt in dat een relatief risico op het ontwikkelen van kanker moet worden omgerekend naar een extra risico op kanker ten opzichte van het achtergrondrisico. Daarnaast zal het risico dat is vastgesteld in de observatieperiode van het epidemiologisch onderzoek, doorgerekend moeten worden tot een levenslang risico (ten gevolge van beroepsmatige blootstelling).

3.3.1 *Gebruik van overlevingstabellen*

Bij het berekenen van een extra risico op kanker maakt de commissie gebruik van overlevingstabellen. Met behulp van overlevingstabellen kan namelijk rekening worden gehouden met de sterfte aan andere doodsoorzaken. In een groep werknemers die zijn blootgesteld aan een carcinogene stof zullen andere doodsoorzaken namelijk tot gevolg hebben dat deze groep kleiner wordt en de stof dus in absolute zin tot steeds minder extra kankergevallen zal leiden. Indien hiervoor niet wordt gecorrigeerd, is de kans op overschatting van het risico groot.¹¹

Het is van belang om de overlevingstabel door te rekenen tot een leeftijd waarbij de sterftelast ten gevolge van beroepsmatige blootstelling aan een kankerverwekkende stof verwaarloosbaar is ten opzichte van de sterfte aan andere oorzaken. Op dit moment houdt de commissie hiervoor een leeftijd van 100 jaar aan.

Verder wordt in een overlevingstabel rekening gehouden met tijd- en leeftijdsafhankelijke factoren bij het optreden van kanker. Een verhoogd relatief risico op een type kanker dat vooral optreedt op oudere leeftijd, zal bijvoorbeeld weinig bijdragen aan het aantal extra kankergevallen bij jonge werknemers, maar juist een relatief grote bijdrage leveren aan de extra kankergevallen op latere leeftijd. Verder kan het risico op kanker extra toenemen (zoals voor leukemie bij jongeren), of juist afnemen, in een specifieke periode van het leven. Ook kan door het gebruik van overlevingstabellen rekening gehouden worden met risico's die na een bepaalde periode na blootstelling extra toenemen (de latentietijd, bijvoorbeeld bij asbest in relatie tot mesothelioom), of juist extra afnemen (bijvoorbeeld bij ioniserende straling).

Uiteindelijk wordt door middel van een analyse van een overlevingstabel een cumulatieve blootstelling verkregen, behorend bij een bepaald extra risico, op basis van een arbeidsperiode van 40 jaar. De uiteindelijke risicogetallen worden vastgesteld op het niveau van cumulatieve, inhalatoire blootstelling waarbij het risico op extra gevallen van kanker, 4×10^{-3} of 4×10^{-5} is (uitgedrukt in een blootstellingseenheid, zoals mg/m^3).

Ter illustratie heeft de commissie een doorgerekende overlevingstabel opgenomen in bijlage D.

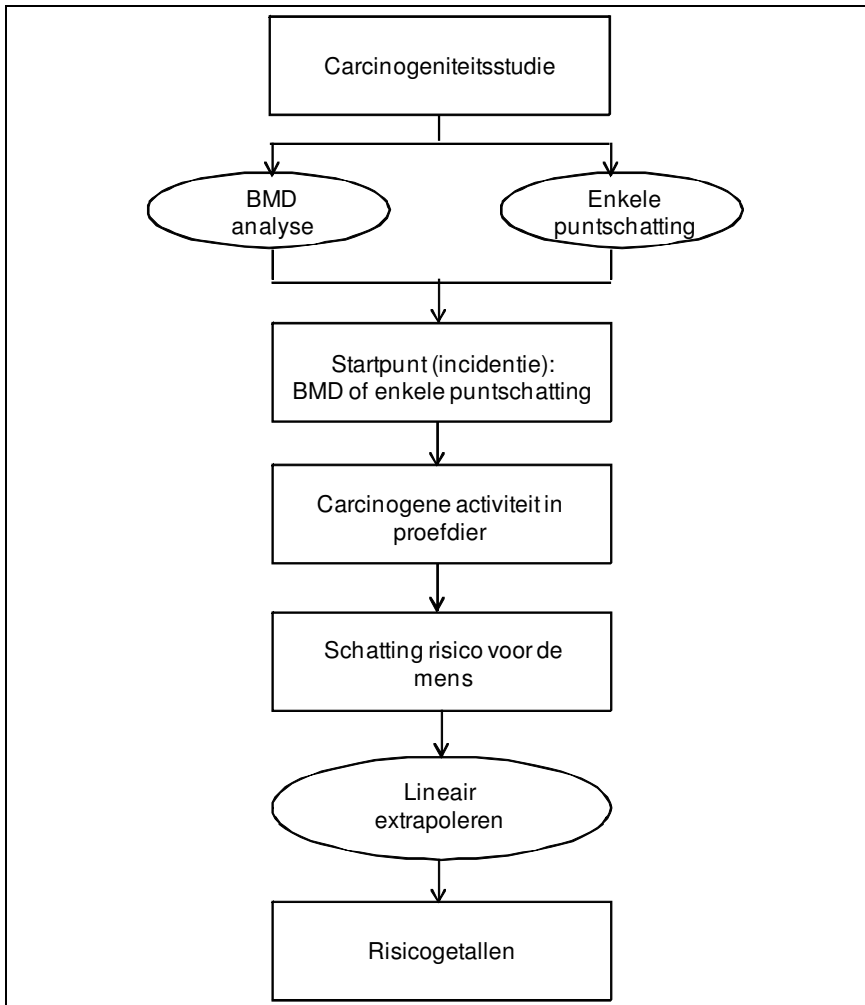
Risicoschatting op basis van dierexperimentele gegevens

Indien er geen bruikbare epidemiologische gegevens beschikbaar zijn, baseert de commissie haar berekeningen van de risicogetallen op dierexperimenteel onderzoek. In de praktijk verschilt de toepassing van een risicogetal gebaseerd op diergegevens niet van de toepassing van een risicogetal op basis van humane gegevens. De commissie benadrukt echter dat er, naast het voor de hand liggende verschil in soort, een fundamenteel verschil bestaat in de achtergrond van beide typen risicogetallen. In dierstudies worden alle tumoren geanalyseerd die microscopisch gedetecteerd kunnen worden, terwijl bij een humane populatie meestal alleen tumoren worden geregistreerd die tot klinische verschijnselen leiden (tenzij er sprake is van screening).

Stapsgewijze aanpak voor het afleiden van risicogetallen

De commissie gebruikt voor het afleiden van risicogetallen op basis van dierexperimentele gegevens een vergelijkbaar stramien als bij afleiding op basis van humane data. Wel moet er een additionele extrapolatiestap van dier naar mens plaatsvinden. De stappen zijn (zie figuur 3):

- het beoordelen van gegevens en de selectie van sleutelonderzoek
 - het bepalen van het startpunt voor het schatten van de carcinogene activiteit
 - het schatten van de carcinogene activiteit in proefdieren
 - het omrekenen naar het risico voor de mens en het berekenen van risicogetallen.
-



Figuur 3 Stapsgewijze aanpak voor het afleiden van risicogetallen op basis van proefdiergegevens.

4.1 **Stap 1: Het beoordelen van de gegevens en de selectie van sleutelonderzoek**

De commissie beoordeelt de beschikbare dierstudies naar de carcinogeniteit van stoffen op geschiktheid voor het afleiden van een risicogetal. Naast de beoordeling van kwaliteit speelt de interpretatie van carcinogene effecten hierbij een belangrijke rol.

4.1.1 *Beoordeling van kwaliteit van de gegevens*

Algemene richtlijnen om de betrouwbaarheid en relevantie van dierexperimenteel onderzoek te beoordelen, zijn beschreven door Klimisch e.a. (1997) (zie bijlage C).¹² Voor het gebruik van een carcinogeniteitsstudie voor het berekenen van risicogetallen gelden aanvullende specifieke eisen. De commissie licht hier enkele toe.

Carcinogeniteitsstudies* worden uitgevoerd met ratten (minimaal 24 maanden blootgesteld), muizen of (in een sporadisch geval) hamsters (beide soorten minimaal 18 maanden blootgesteld). Een studie met een kortere blootstelduur kan ook gebruikt worden als er relevante tumoren zijn gevonden die zijn ontstaan als gevolg van de blootstelling aan de stof (wat de commissie als relevant aanmerkt komt hierna aan de orde). Als er gegevens beschikbaar zijn van verschillende diersoorten kiest de commissie de meest gevoelige, namelijk de diersoort waarvoor de laagste risicogetallen berekend worden.

Indien de tussentijdse sterfte aan andere oorzaken verhoogd is, kan dit voor de commissie reden zijn voor het afkeuren van de studie. Uitval van dieren kan namelijk leiden tot een relatief (te) korte blootstellingsperiode en *follow-up*, waardoor carcinogene effecten van een stof, of spontane tumoren gemist kunnen worden. Alleen indien gegevens van individuele dieren beschikbaar zijn, kan hiervoor (deels) gecorrigeerd worden.¹³

Aangezien risicogetallen concentraties in de lucht representeren, geeft de commissie voor de berekening ervan de voorkeur aan studies waarin dieren inhalatoir zijn blootgesteld. Als er geen inhalatoire gegevens voorhanden zijn zal de commissie ook gegevens over andere blootstellingsroutes overwegen voor de afleiding van risicogetallen. In die gevallen is wel een omrekening noodzakelijk.

4.1.2 *Beoordeling van carcinogene effecten in dierstudies*

Voor de beoordeling van een verhoogde tumorincidentie in een dierstudie, voor de relevantie voor de mens, bestaan geen kant-en-klare richtlijnen. Verschillende aspecten spelen hierbij een rol, waarvan de commissie er hier enkele zal toelichten.

In de beoordeling wegen een verhoogde incidentie van een specifiek type tumor in meerdere species, en ondersteunende gegevens betreffende het carcinogene werkingsmechanisme zwaar. Verder houdt de commissie rekening met de

* Carcinogeniteitsstudies die voldoen aan internationale richtlijnen (bv OECD).

(achtergrond)incidentie van de desbetreffende tumoren in de diersoort, en daarbinnen de betreffende stam. Een verhoogde incidentie van een veel voorkomende (spontane) tumor kan, zeker bij een hoge dosering van een stof, samenhangen met indirecte toxiciteit en niet zozeer met mogelijke carcinogene eigenschappen van de stof zelf. Voorbeelden hiervan zijn niertoxiciteit leidend tot niertumoren door chloroform, en longtumoren als gevolg van inhalatoire *overload* door deeltjes, in de rat. Een niet-statistisch significant verhoogde incidentie van een zeldzame tumor daarentegen, kan een aanwijzing zijn voor een specifiek carcinogeen effect ten gevolge van de blootstelling, en mag niet veronachtzaamd worden.¹⁴

In principe baseert de commissie haar risicogetallen op de incidentie van maligne tumoren in een specifiek orgaan. Uitsluitend goedaardige tumoren vormen voor de commissie geen basis voor het afleiden van risicogetallen: deze tumoren bezitten blijkbaar niet de potentie om zich tot kwaadaardige tumoren te ontwikkelen. Slechts in specifieke gevallen kunnen aantallen van verschillende tumoren samengevoegd worden, om de statistische power te vergroten. Zo kunnen aantallen maligne en benigne tumoren gecombineerd worden als er indicaties zijn dat de benigne tumoren over kunnen gaan in het maligne type (bijvoorbeeld wanneer maligne en benigne tumoren tegelijkertijd in de lever gevonden worden). Ook kunnen aantallen histologisch verwante tumoren in verschillende organen, of in beide geslachten, gecombineerd worden geanalyseerd. De commissie is hierin echter zeer terughoudend, omdat mechanismen van tumorvorming in verschillende geslachten of organen uiteen kunnen lopen.

4.1.3 *Keuze van sleutelonderzoek*

Indien meerdere studies aan de criteria voldoen, zal het meewegen van onzekerheden voor de commissie een grote rol spelen in de uiteindelijke keuze van het sleutelonderzoek. In het algemeen zal deze keuze vallen op de studie die is uitgevoerd met een diersoort waarbij carcinogene effecten bij de laagste blootstelling optreden, en zullen gegevens gebruikt worden die leiden tot de laagste risicogetallen.

4.2 **Stap 2: Het bepalen van het startpunt voor het schatten van de carcinogene activiteit**

Nadat het beoordelen van de beschikbare gegevens en het selecteren van sleutelonderzoek, bepaalt de commissie de carcinogene activiteit van een stof. Dit staat bekend als het startpunt van de risicoschatting.

4.2.1 *Benchmark-dosis als startpunt*

Voor het afleiden van een startpunt prefereert de commissie het gebruik van de benchmark dose (BMD)-benadering.¹⁵ Met de BMD-methode wordt beoogd zo goed mogelijk een dosis-responsrelatie* te beschrijven voor een set toxiciteitsgegevens, met behulp van wiskundige modellen. Een BMD die met deze methode wordt berekend, is een blootstellingsniveau van een stof die overeenkomt met een vooraf gekozen waarde voor een effect (de benchmark-respons; BMR). In het geval van carcinogeniteit als eindpunt betreft een BMR vaak de fractie van dieren met een tumor, gecorrigeerd voor spontane tumoren (BMR5 voor 5 procent respons; BMR10 voor 10 procent respons, et cetera). De hoogte van de BMR staat niet op voorhand vast en is afhankelijk van de beschikbare data. Kanttekeningen hierbij zijn dat een betrouwbare BMR binnen de experimentele gegevens valt, en de extrapolatiefactor relatief kleiner is voor een relatief lage BMR (zie hoofdstuk 4.4). Voor de BMR kiest de commissie in principe de waarde van 10 procent.

De BMD-benadering geeft een goed onderbouwde schatting van de carcinogene activiteit, omdat in principe alle experimentele gegevens gebruikt worden en de bijbehorende onzekerheden in kaart worden gebracht.¹⁵ De statistische onzekerheid van een schatting komt tot uiting in de BMDL (de onderste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van een BMD). De commissie geeft de voorkeur aan de BMD boven het gebruik van de BMDL als startpunt, omdat de BMD de beste schatting is van de respons. De commissie acht de lineaire extrapolatiestap bij het afleiden van risicogetallen (beschreven in 4.4) voldoende conservatief, zodat de statistische onzekerheden verder niet worden meegewogen.

Voor het afleiden van een BMD zijn verschillende programma's beschikbaar. Op dit moment geeft de commissie de voorkeur aan de BMD-software van de Environmental Protection Agency (EPA), omdat deze relatief eenvoudig te hanteren is, vrij toegankelijk is en breed geaccepteerd.¹⁶

4.2.2 *Enkele dosis als startpunt*

Indien er te weinig (betrouwbare) gegevens beschikbaar zijn om een dosis-responsrelatie te kunnen modelleren, is het niet mogelijk een betrouwbare BMD af

* Onder het begrip dosis wordt in het algemeen een toegediende of ingenomen hoeveelheid van een stof per eenheid van lichaamsmassa verstaan. In deze leidraad gebruikt de commissie het begrip dosis, zoals *benchmark*-dosis, dosis-responsrelatie, zowel voor orale en inhalatoire blootstelling.

te leiden*. In die gevallen is de commissie genoodzaakt de traditionele aanpak te hanteren.¹ Dit betekent dat er een blootstellingsniveau en een bijbehorende tumorincidentie wordt geselecteerd, die als een representatieve puntschatting wordt gebruikt voor de carcinogene activiteit van de stof. Dit betreft in het algemeen het laagste blootstellingsniveau bij een statistisch significant, en/of biologisch relevant geacht verhoogde tumorincidentie.

4.3 Stap 3: Het schatten van de carcinogene activiteit in proefdieren

Het schatten van de carcinogene activiteit in proefdieren geschiedt op dezelfde manier als beschreven in de vorige leidraad.¹ Hieronder volgt een korte beschrijving.

Op basis van het startpunt (een BMD of een puntschatting op basis van een enkele dosisgroep) wordt de carcinogene activiteit in proefdieren berekend. De carcinogene activiteit wordt uitgedrukt als incidentie per eenheid van de dagelijkse dosis, of per eenheid van de luchtconcentratie (respectievelijk de I_{dosis} of $I_{concentratie}$).

Op basis van een enkele dosisgroep wordt de carcinogene activiteit, per eenheid van de dagelijkse dosis, als volgt berekend:

$$I_{dosis} = \frac{I_e - I_c}{D \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsdagen per week} / 7}$$

Dit is voor BMD als startpunt in feite niet anders:

$$I_{dosis} = \frac{BMR}{BMD \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsdagen per week} / 7}$$

waarbij:

- I_{dosis} de carcinogene activiteit is die toe te schrijven is aan de blootstelling aan de stof per eenheid van de dagelijkse dosis gedurende de gehele verwachte levensduur, waarbij een lineaire dosis-responsrelatie wordt aangenomen, gewoonlijk uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht per dag

* In deze gevallen zullen de BMD en BMDL erg van elkaar verschillen (in een orde van grootte van een factor >10). Criteria voor de kwaliteit van gegevens voor BMD-analyse zijn beschreven in de BMD-leidraad van de EFSA.¹⁷

- *BMR* de *benchmark*-respons is, vaak uitgedrukt als een toename in tumorincidentie van 10%
- *BMD* de *benchmark*-dosis is: de dosis behorend bij de BMR
- I_e en I_c de tumorincidenties vertegenwoordigen in respectievelijk de groep van blootgestelde proefdieren en de controlegroep
- D de toegediende dagelijkse dosis is, gewoonlijk uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht
- X_{po} en X_{pe} respectievelijk de blootstellingstijd en de duur van het experiment voorstellen
- L de standaard-levensverwachting is voor de diersoort in kwestie.

Voor de carcinogene activiteit per eenheid van luchtconcentratie gelden soortgelijke formules:

$$I_{concentratie} = \frac{I_e - I_c}{C \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsuren per dag} / 24 \times \text{blootstellingsdagen per week} / 7}$$

Voor een BMD als startpunt geldt:

$$I_{concentratie} = \frac{BMR}{BMR \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsuren per dag} / 24 \times \text{blootstellingsdagen per week} / 7}$$

waarbij:

- $I_{concentratie}$ de carcinogene activiteit is die toe te schrijven is aan de blootstelling aan de stof per eenheid van luchtconcentratie, gewoonlijk uitgedrukt in mg per m³
- *BMR* de *benchmark*-respons is, vaak uitgedrukt als een toename in tumorincidentie van 10%
- *BMD* de *benchmark*-dosis is: de concentratie behorend bij de BMR
- I_e en I_c de tumorincidenties vertegenwoordigen in respectievelijk de groep van blootgestelde proefdieren en de controlegroep
- C de concentratie is waaraan de dieren worden blootgesteld, gewoonlijk uitgedrukt in mg per m³
- X_{po} en X_{pe} respectievelijk de blootstellingstijd en de duur van het experiment voorstellen
- L de standaard-levensverwachting is voor de diersoort in kwestie.

Waarden voor de grootheden die nodig zijn voor de berekening van de carcinogene activiteit, zoals levensverwachting, lichaamsgewicht en dagelijkse voedsel- en waterconsumptie, worden bij voorkeur ontleend aan het geselecteerde onderzoek. Zijn deze gegevens niet beschikbaar, dan gebruikt de commissie standaardwaarden (zie tabellen 2 en 3).

4.4 **Stap 4: Het schatten van het risico voor de mens en het berekenen van risicogetallen**

In de praktijk zal de in een dierproef bepaalde maat voor de carcinogeniteit van een stof vele ordes van grootte hoger liggen dan het effect dat ten grondslag ligt aan het risicogetal (namelijk het effect dat geassocieerd is met een extra risico van 4×10^{-3} of 4×10^{-5}). Aangezien over het verloop van de dosis-responscurve in dit lage gebied zelden betrouwbare informatie voorhanden is, zal de commissie lineair moeten extrapoleren bij de berekening van een risicogetal. Risicogetallen (op het risiconiveau van 4×10^{-3} en 4×10^{-5}) worden berekend aan de hand van *health-based calculated – occupational reference values* (HBC-OCRV).¹

Uitgaande van de carcinogene activiteit per eenheid van de dosis, I_{dosis} , luidt de formule:

$$HBC - OCRV = I_{dosis} \times \frac{40 \text{ jaar}}{75 \text{ jaar}} \times \frac{48 \text{ weken}}{52 \text{ weken}} \times \frac{5 \text{ dagen}}{7 \text{ dagen}} \times (10 \text{ m}^3) \times (70 \text{ kg})^{-1}$$

Uitgaande van de carcinogene activiteit per eenheid van luchtconcentratie, $I_{concentratie}$, luidt de formule:

$$HBC - OCRV = I_{concentratie} \times \frac{40 \text{ jaar}}{75 \text{ jaar}} \times \frac{48 \text{ weken}}{52 \text{ weken}} \times \frac{5 \text{ dagen}}{7 \text{ dagen}} \times \frac{10 \text{ m}^3}{18 \text{ m}^3}$$

Slechts als de relatie tussen blootstelling en effect in het lage dosisgebied niet lineair blijkt te zijn, kan een andere manier van extrapolatie gehanteerd worden. Dit moet dan wel ondersteund worden door de beschikbare (mechanistische) gegevens.

Tabel 2 Standaardwaarden voor dosisberekeningen.

Dier	Geslacht	Standaard levensverwachting	Lichaams-gewicht kg	Voedsel g per dag (per kg lichaamsgewicht)	Water ml per dag (per kg lichaamsgewicht)
rat	mannetje	1000 dagen	0.5	20 (40)	25 (50)
	vrouwtje	1000 dagen	0.35	17.5 (50)	20 (57)
muis	mannetje	750 dagen	0.03	3.6 (120)	5 (167)
	vrouwtje	750 dagen	0.025	3.25 (130)	5 (200)
hamster	mannetje	900 dagen	0.130	-	12 (90)
	vrouwtje	900 dagen	0.150	-	14 (90)

Bron: Gezondheidsraad, 1995.¹

Tabel 3 Standaardwaarden voor de mens voor levenslange blootstelling en voor blootstelling op de werkplek.

Blootstellingssituatie	Duur van de blootstelling	Inademing
Levenslang	75 jaar, 24 uur per dag, 7 dagen per week, 52 weken per jaar	18 m ³ per 24 uur
Werkplek	40 jaar, 8 uur per dag, 5 dagen per week, 48 weken per jaar	10 m ³ per 8-urige werkdag

Bron: Gezondheidsraad, 1995.¹

Referenties

-
- 1 Gezondheidsraad. Berekening van het risico op kanker. Den Haag, Gezondheidsraad, rapportnummer 1995/06WGD; 1995.
 - 2 Gezondheidsraad. Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad, rapportnummer 1996/12; 1996.
 - 3 Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad, 2010; publicatienummer A10/07; 2010.
 - 4 Arboraad. Advies inzake grenswaarden voor genotoxisch carcinogene stoffen. 1992.
 - 5 Tweede kamer. Omgaan met risico's van straling. Normstelling ioniserende straling voor arbeid en milieu. Den Haag: SDU uitgeverij, 1990.; 1990: vergaderjaar 1989-1990, 21483, nr 1 en 2.
 - 6 Von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4(10): e296.
 - 7 Vlaanderen J, Vermeulen R, Heederik D, Kromhout H. Guidelines to evaluate human observational studies for quantitative risk assessment. *Environ Health Perspect* 2008; 116(12): 1700-1705.
 - 8 Bradford-Hill BA. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
 - 9 Gezondheidsraad. Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/10.; 2010.
 - 10 Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Second Edition. Oxford University Press, New York; 2004.
 - 11 Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D, Rubingh CM, Dekkers S, Willems MI e.a. Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an
-

example on chromium

11. Regul Toxicol Pharmacol 2006; 44(3): 294-310.

- 12 Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol 1997; 25(1): 1-5.
- 13 Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish J e.a. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. 1980: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. 2, Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal, Lyon, IARC, pp. 311-426.
- 14 Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA. Manifestations of Toxic Cell Injury: Cell Injury/Death and Chemical Carcinogenesis. Fundamentals of Toxicologic Pathology, 2nd edition. Elsevier Inc. p10-41.; 2009.
- 15 Gezondheidsraad. Benchmark-dosismethode:afleiding gezondheidskundige advieswaarden in nieuw perspectief. Gezondheidsraad, Den Haag: publicatie nr 2003/06.; 2003.
- 16 U.S.Environmental Protection Agency. Benchmark Dose Software (BMDS). 2. Internet: http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/software/overp.htm.
- 17 European Food Safety Authority. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. The EFSA Journal 2009; 1150: 1-72.
- 18 Lenters V, Vermeulen R, Dogger S, Stayner L, Portengen L, Burdorf A e.a. A Meta-Analysis of Asbestos and Lung Cancer: Is Better Quality Exposure Assessment Associated with Steeper Slopes of the Exposure-Response Relationships? Environ Health Perspect 2011; 119(11): 1547-1555.
- 19 Vlaanderen J, Portengen L, Rothman N, Lan Q, Kromhout H, Vermeulen R. Flexible meta-regression to assess the shape of the benzene-leukemia exposure-response curve. Environ Health Perspect 2010; 118(4): 526-532.
- 20 ECHA. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R.8: Characterisation of Dose (Concentration)–Response for Human Health. European Chemicals Agency, Helsinki,Finland.; 2010.
- 21 Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. Pharmacol Toxicol 1997; 80(6): 272-279.
- 22 Sanner T, Dybing E, Willems MI, Kroese ED. A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. Pharmacol Toxicol 2001; 88(6): 331-341.
- 23 Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. European Chemicals Agency, Helsinki,Finland.; 2008.
- 24 European Food Safety Authority. Opinion of the scientific committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. The EFSA Journal 2005; 282: 1-31.
-

- 25 Bolt HM, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. Arch Toxicol 2008; 82(1): 61-64.
- 26 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits - Key Documentation (version 6). 2009.
- 27 U.S.Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogenic risk assessment. Risk Assessment Forum, U.S. EPA, Washington, DC, EPA/630/P-03/001B; 2005.
- 28 Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. AGS - BAuA, Bekanntmachung 910, Ausgabe Juni; 2008.
- 29 Committee on Carcinogenicity. Guidance on a strategy for the risk assessment of chemical carcinogens. Chilton,Didcot, UK.Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment.; 2004. Internet: Internet: <http://www.iacoc.org.uk/publications/documents/guideline04.pdf>, geraadpleegd op 15-12-2011.

-
- A De commissie
 - B Beoordeling kwaliteit onderzoek
 - C Bradford-Hill richtlijn voor causaliteit
 - D Voorbeeld overlevingstabel
 - E Aanpak andere (internationale) instanties
 - F Verklarende woordenlijst

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
 - dr. P.J. Boogaard
toxicoloog, Shell International BV, Den Haag
 - prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheidsrisico-analyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht
 - dr. ir. R. Houba
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht, en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr. T.M. Pal
bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam
 - prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductie- en ontwikkelingstoxicologie, Universiteit Utrecht, en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. H.P.J. te Riele
hoogleraar moleculaire biologie, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, en Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
-

- prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen University & Research centre
- dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Dow Benelux N.V., Terneuzen
- dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht
- prof. dr. R.A. Woutersen
hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen University and Research centre, en TNO Innovation for Life, Zeist
- drs. P.B. Wulp
bedrijfsarts en medisch adviseur , Inspectie SZW, Utrecht
- mr. B.P.F.D. Hendriks, *adviseur*
Sociaal-Economische Raad, Den Haag
- dr. A.S.A.M. van der Burght, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S.R. Vink, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Beoordeling kwaliteit onderzoek

Epidemiologisch onderzoek

Voor het vaststellen van het gewicht dat een epidemiologisch onderzoek bijdraagt aan een risicobeoordeling van carcinogene stoffen is het van belang de kwaliteit van de studie in te schatten. Kwaliteitsbeoordeling kan op een systematische wijze plaatsvinden door het hanteren van een set kwaliteitscriteria (zie CBO-richtlijnen*). Deze criteria dienen de essentiële kenmerken van het onderzoek te bestrijken. Voor epidemiologisch onderzoek naar carcinogene effecten van blootstelling aan carcinogene stoffen zijn in principe twee onderzoeksopties van belang: het patiënt-controleonderzoek en het cohortonderzoek. Aangezien de opzet van het cohort en het patiënt-controleonderzoek wezenlijk van elkaar verschilt zijn de kwaliteitscriteria ook verschillend.

Beoordelingskader voor cohortonderzoek:

- a Is er een duidelijke specifieke a priori hypothese onderzocht?
- b Is het samenstellen van de blootgestelde groep zodanig gedaan dat het cohort aan het begin van follow-up qua ziektekansen vergelijkbaar mag worden verondersteld met de referentie groep? Dus, zouden beide groepen eenzelfde

* CBO: Centraal Begeleidingsorgaan van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg

- kankerincidentiepatroon vertonen als de te onderzoeken stof niet kankerverwekkend zou zijn (het *healthy-worker* effect is geen reden tot afwijzing)?
- c Is de ziektestatus op een vergelijkbare wijze vastgesteld voor wat betreft de blootgestelde groep en de referentiegroep?
 - d Is de volledigheid en wijze waarop de follow-up is uitgevoerd betrouwbaar?
 - e Is de statistische analyse adequaat, waarbij voor leeftijdsverschillen, duur en periode van follow-up is gecorrigeerd?
 - f Is de invloed van versturende variabelen, die in staat zouden zijn de waargenomen verhoging in gezondheidseffecten te veroorzaken, op adequate wijze onder controle gebracht?

Aan criteria *a*, *b*, *c*, *d* en *e* moet altijd zijn voldaan. Voor criterium *f* geldt dat als er substantiële gedocumenteerde co-expositie is aan een stof die eenzelfde type carcinogeen effect heeft, aannemelijk dient te worden gemaakt dat deze co-expositie niet de oorzaak van het waargenomen effect is. Om aan criterium *f* te voldoen is het niet noodzakelijk dat voor een potentieel sterke *confounder* (bijvoorbeeld roken of alcohol gebruik) is gecontroleerd.

Beoordelingskader voor patiënt-controleonderzoek:

- g Is er een duidelijke specifieke *a priori* hypothese onderzocht?
- h Is de samenstelling van de patiëntengroep en controlegroep zodanig dat de prevalentie van de blootstelling, als er geen verband is tussen ziekte en blootstelling, vergelijkbaar zou zijn?
- i Is de blootstelling op een valide wijze vastgesteld, onafhankelijk van, en zonder de ziektestatus te weten?
- j Is de statistische analyse adequaat uitgevoerd?
- k Is de ziektestatus op een valide wijze vastgesteld, en onafhankelijk van de blootstellingstatus?
- l Is de invloed van versturende variabelen op adequate wijze onder controle gebracht, hetzij in de statistische analyse, hetzij in de samenstelling van de patiëntengroepen?

Aan criteria *g*, *h*, *i* en *j* moet altijd zijn voldaan. Daarnaast mag aan één van de twee resterende criteria niet voldaan zijn. Als er gedocumenteerde gecombineerde blootstelling is aan een stof die eenzelfde type (wat betreft doelorgaan) bewezen carcinogeen effect heeft, dient aannemelijk te worden gemaakt dat deze co-expositie niet de oorzaak van het waargenomen effect is. Deze aanvullende eis geldt alleen voor co-exposities sterk gecorreleerd aan de te onderzoeken blootstelling, dus niet voor bijvoorbeeld roken in het geval van long- of blaas-

kanker. De karakterisering van de blootstelling kan nog beoordeeld worden door een aantal specifieke aspecten in ogenschouw te nemen zoals de documentatie van de metingen (methode, aantallen, basale statistische bewerkingen), de dekking van de follow-up periode met metingen, volledigheid van de informatie over het beroep gedurende de gehele periode dat werknemers ‘at risk’ waren, mate van detail van de onderverdeling in beroep of blootstellingscategorieën.^{7,18,19}

Dierexperimenteel onderzoek

Klimisch e.a. (1997) heeft criteria opgesteld die gebruikt kunnen worden bij het systematisch beoordelen van de kwaliteit van dierexperimenten. Deze criteria¹² zijn door verschillende instanties overgenomen of bewerkt om de kwaliteit van dierexperimentele studies te evalueren. Studies die vallen in betrouwbaarheids-categorie 1 en 2 lijken geschikt voor de onderbouwing van een classificatie.

Code of reliability	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	‘Good laboratory practice’ guideline study (OECD, EC,EPA, FDA, etc)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc.)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentation
2b	Guideline study with acceptable restriction
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restriction
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference not translated
4e	Documentation insufficient for assessment

Bron: Klimisch *et al.* 1997.¹²

Bradford-Hill richtlijn voor causaliteit

De criteria van de Engelse epidemioloog Sir Austin Bradford Hill (1897-1991), ook wel bekend als de Hill's criteria voor oorzakelijk verband, zijn een groep van eigenschappen waarop de sterkte voor een oorzakelijk verband, of causaliteit, tussen een incidentie en een gevolg, beoordeeld kan worden.⁸ De commissie benadrukt dat deze niet als expliciete criteria, maar als richtlijnen dienen te worden gehanteerd.

- 1 *Sterkte van het verband:* Hoe sterker het verband is (gemeten met geschikte statistische methoden) hoe aannemelijker het is dat het verband causaal is.
 - 2 *Consistentie:* Een associatie is consistent wanneer resultaten kunnen worden gereproduceerd, onder andere omstandigheden en met verschillende methoden.
 - 3 *Specificiteit:* Hoe specifieker het verband tussen een factor en een effect is (in hoeverre voorspelt een factor het verloop van een effect?), hoe aannemelijker het is dat het verband causaal is.
 - 4 *Temporele relatie:* Het is voor een causale relatie essentieel dat bij de bestudering van de relatie de blootstelling vooraf is gegaan aan het effect. Longitudinale studies leveren in verband hiermee overtuigender informatie dan patiënt-controle studies of dwarsdoorsnedestudies.
 - 5 *Dosis-effect-relatie:* De aanwezigheid van een dosis-effect-relatie is een sterke aanwijzing voor een causaal verband.
 - 6 *Biologische plausibiliteit:* Causaliteit wordt aannemelijker in het geval een verband een biologische, mechanistische, basis heeft. Het ontbreken hiervan
-

- betekent niet dat dit verband niet relevant is; het kan ook leiden tot het herzien van de theoretische basis.
- 7 *Samenhang*: Causaliteit wordt aannemelijker in het geval een verband overeenstemt met de huidige kennis en theorieën. Het ontbreken hiervan betekent niet dat dit verband niet relevant is; het kan ook leiden tot het herzien van de theoretische basis.
 - 8 *Experimenteel bewijs*: In enkele gevallen is een verband experimenteel aantoonbaar.
 - 9 *Analogie*: Indien vergelijkbare verbanden reeds zijn aangetoond, is de mogelijkheid van een causaal verband aannemelijker.

Voorbeeld overlevingstabel

Ter illustratie heeft de commissie in deze bijlage een uitgewerkte overlevingstabel opgenomen van een stof die leukemie veroorzaakt.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O												
															Niet-blootgesteld						Blootgesteld					
															Fractie sterfgevallen			Aantal sterfgevallen			Fractie sterfgevallen			Aantal sterfgevallen		
Lift	Blst	RR	Leukemie	Anders	Totaal	At Risk	Total	Leuke- mie	Leuke- mie	Anders	Totaal	At Risk	Total	Leuke- mie												
1	0.0	1.00	0.00001	0.00139	0.00141	100000.0	140.5	1.1	0.00001	0.00139	0.00141	100000.0	140.5	1.1												
2	0.0	1.00	0.00001	0.00085	0.00086	99859.5	85.4	1.0	0.00001	0.00085	0.00086	99859.5	85.4	1.0												
3	0.0	1.00	0.00001	0.00052	0.00053	99774.1	52.9	1.0	0.00001	0.00052	0.00053	99774.1	52.9	1.0												
4	0.0	1.00	0.00001	0.00033	0.00034	99721.3	33.7	0.9	0.00001	0.00033	0.00034	99721.3	33.7	0.9												
5	0.0	1.00	0.00001	0.00021	0.00022	99687.6	22.3	0.9	0.00001	0.00021	0.00022	99687.6	22.3	0.9												
6	0.0	1.00	0.00001	0.00015	0.00016	99665.3	15.5	0.9	0.00001	0.00015	0.00016	99665.3	15.5	0.9												
7	0.0	1.00	0.00001	0.00011	0.00011	99649.8	11.4	0.9	0.00001	0.00011	0.00011	99649.8	11.4	0.9												
8	0.0	1.00	0.00001	0.00008	0.00009	99638.4	9.0	0.9	0.00001	0.00008	0.00009	99638.4	9.0	0.9												
9	0.0	1.00	0.00001	0.00007	0.00008	99629.4	7.5	0.9	0.00001	0.00007	0.00008	99629.4	7.5	0.9												
10	0.0	1.00	0.00001	0.00006	0.00007	99621.9	6.8	0.9	0.00001	0.00006	0.00007	99621.9	6.8	0.9												
11	0.0	1.00	0.00001	0.00006	0.00006	99615.1	6.5	0.9	0.00001	0.00006	0.00006	99615.1	6.5	0.9												
12	0.0	1.00	0.00001	0.00006	0.00007	99608.6	6.5	1.0	0.00001	0.00006	0.00007	99608.6	6.5	1.0												
13	0.0	1.00	0.00001	0.00006	0.00007	99602.1	7.0	1.0	0.00001	0.00006	0.00007	99602.1	7.0	1.0												
14	0.0	1.00	0.00001	0.00007	0.00008	99595.1	7.9	1.1	0.00001	0.00007	0.00008	99595.1	7.9	1.1												
15	0.0	1.00	0.00001	0.00008	0.00009	99587.1	9.3	1.1	0.00001	0.00008	0.00009	99587.1	9.3	1.1												
16	0.0	1.00	0.00001	0.00010	0.00011	99577.9	11.2	1.2	0.00001	0.00010	0.00011	99577.9	11.2	1.2												
17	0.0	1.00	0.00001	0.00012	0.00014	99566.7	13.7	1.3	0.00001	0.00012	0.00014	99566.7	13.7	1.3												
18	0.0	1.00	0.00001	0.00016	0.00017	99553.1	16.8	1.4	0.00001	0.00016	0.00017	99553.1	16.8	1.4												
19	0.0	1.00	0.00001	0.00019	0.00021	99536.2	20.7	1.4	0.00001	0.00019	0.00021	99536.2	20.7	1.4												
20	2.1	1.00	0.00002	0.00024	0.00025	99515.5	25.3	1.5	0.00002	0.00024	0.00025	99515.5	25.4	1.5												
21	6.4	1.01	0.00002	0.00029	0.00031	99490.2	30.5	1.6	0.00002	0.00029	0.00031	99490.1	30.5	1.6												
22	10.7	1.01	0.00002	0.00035	0.00036	99459.6	36.0	1.6	0.00002	0.00035	0.00036	99459.6	36.0	1.6												
23	14.9	1.02	0.00002	0.00040	0.00041	99423.6	41.2	1.7	0.00002	0.00040	0.00042	99423.6	41.3	1.7												
24	19.2	1.02	0.00002	0.00045	0.00046	99382.4	46.0	1.7	0.00002	0.00045	0.00046	99382.3	46.1	1.7												
25	23.4	1.03	0.00002	0.00049	0.00050	99336.4	50.1	1.7	0.00002	0.00049	0.00050	99336.3	50.1	1.7												
26	27.7	1.03	0.00002	0.00052	0.00054	99286.3	53.2	1.7	0.00002	0.00052	0.00054	99286.2	53.3	1.8												
27	32.0	1.04	0.00002	0.00054	0.00056	99233.1	55.4	1.7	0.00002	0.00054	0.00056	99232.9	55.4	1.8												
28	36.2	1.04	0.00002	0.00055	0.00057	99177.7	56.6	1.7	0.00002	0.00055	0.00057	99177.4	56.6	1.8												
29	40.5	1.05	0.00002	0.00056	0.00058	99121.1	57.0	1.7	0.00002	0.00056	0.00058	99120.8	57.1	1.8												
30	44.8	1.05	0.00002	0.00056	0.00058	99064.2	57.0	1.8	0.00002	0.00056	0.00058	99063.7	57.1	1.8												

A	B	C	D	E	Niet-blootgesteld				Blootgesteld				N	O				
					Fractie sterfgevallen				Fractie sterfgevallen						Aantal sterfgevallen			
					Blst	RR	Leukemie		Total	Leuke- mie	Anders				Total	Ar.Risk	Total	Leuke- mie
							Leukemie	Anders			Leukemie	Anders						
31	49.0	1.06	0.00002	0.00056	0.00057	99007.2	56.8	1.8	0.00002	0.00056	0.00058	99006.7	56.9	1.9				
32	53.3	1.06	0.00002	0.00056	0.00057	98950.4	56.9	1.8	0.00002	0.00056	0.00058	98949.7	57.0	1.9				
33	57.6	1.07	0.00002	0.00056	0.00058	98893.5	57.4	1.9	0.00002	0.00056	0.00058	98892.7	57.6	2.0				
34	61.8	1.07	0.00002	0.00057	0.00059	98836.1	58.6	1.9	0.00002	0.00057	0.00059	98835.2	58.8	2.1				
35	66.1	1.08	0.00002	0.00059	0.00061	98777.4	60.6	2.0	0.00002	0.00059	0.00062	98776.4	60.8	2.2				
36	70.3	1.08	0.00002	0.00062	0.00064	98716.8	63.6	2.1	0.00002	0.00062	0.00065	98715.6	63.8	2.3				
37	74.6	1.09	0.00002	0.00067	0.00069	98653.1	67.9	2.3	0.00003	0.00067	0.00069	98651.8	68.1	2.5				
38	78.9	1.10	0.00002	0.00072	0.00075	98585.2	73.8	2.5	0.00003	0.00072	0.00075	98583.7	74.0	2.7				
39	83.1	1.10	0.00003	0.00080	0.00083	98511.5	81.3	2.7	0.00003	0.00080	0.00083	98509.7	81.6	2.9				
40	87.4	1.11	0.00003	0.00089	0.00092	98430.1	90.9	2.9	0.00003	0.00089	0.00093	98428.1	91.2	3.2				
41	91.7	1.11	0.00003	0.00101	0.00104	98339.3	102.5	3.2	0.00004	0.00101	0.00105	98336.9	102.9	3.5				
42	95.9	1.12	0.00004	0.00115	0.00119	98236.8	116.4	3.5	0.00004	0.00115	0.00119	98234.1	116.8	3.9				
43	100.2	1.12	0.00004	0.00131	0.00135	98120.4	132.8	3.9	0.00004	0.00131	0.00136	98117.2	133.3	4.3				
44	104.4	1.13	0.00004	0.00151	0.00155	97987.6	151.7	4.3	0.00005	0.00151	0.00155	97984.0	152.2	4.8				
45	108.7	1.13	0.00005	0.00172	0.00177	97835.9	173.1	4.7	0.00005	0.00172	0.00178	97831.7	173.7	5.4				
46	113.0	1.14	0.00005	0.00196	0.00202	97662.8	196.7	5.2	0.00006	0.00196	0.00202	97658.1	197.4	6.0				
47	117.2	1.15	0.00006	0.00222	0.00228	97466.1	222.2	5.8	0.00007	0.00222	0.00229	97460.6	223.0	6.6				
48	121.5	1.15	0.00007	0.00250	0.00256	97244.0	248.8	6.4	0.00008	0.00250	0.00257	97237.6	249.8	7.4				
49	125.8	1.16	0.00007	0.00278	0.00285	96995.1	276.4	7.1	0.00008	0.00278	0.00286	96987.8	277.5	8.2				
50	130.0	1.16	0.00008	0.00307	0.00315	96718.7	304.6	7.8	0.00009	0.00307	0.00317	96710.4	305.8	9.1				
51	134.3	1.17	0.00009	0.00337	0.00346	96414.2	333.3	8.6	0.00010	0.00337	0.00348	96404.6	334.7	10.1				
52	138.5	1.17	0.00010	0.00368	0.00378	96080.9	362.3	9.5	0.00012	0.00368	0.00379	96069.9	363.9	11.2				
53	142.8	1.18	0.00011	0.00399	0.00410	95718.6	391.5	10.5	0.00013	0.00399	0.00412	95706.0	393.4	12.4				
54	147.1	1.19	0.00012	0.00431	0.00443	95327.1	421.4	11.7	0.00015	0.00431	0.00445	95312.6	423.5	13.8				
55	151.3	1.19	0.00014	0.00464	0.00478	94905.7	452.4	12.9	0.00016	0.00464	0.00480	94889.1	454.8	15.4				
56	155.6	1.20	0.00015	0.00500	0.00515	94453.3	485.5	14.3	0.00018	0.00500	0.00518	94434.3	488.2	17.1				
57	159.9	1.20	0.00017	0.00540	0.00557	93967.8	521.6	15.8	0.00020	0.00540	0.00560	93946.1	524.6	19.0				
58	164.1	1.21	0.00019	0.00584	0.00603	93446.2	561.8	17.5	0.00023	0.00584	0.00607	93421.4	565.3	21.1				
59	168.4	1.22	0.00021	0.00635	0.00656	92884.4	607.0	19.4	0.00025	0.00635	0.00660	92856.1	611.0	23.5				
60	170.5	1.22	0.00023	0.00692	0.00716	92277.4	658.0	21.5	0.00028	0.00692	0.00721	92245.2	662.5	26.1				

A	B	C	D	E	Niet-blootgesteld				Blootgesteld				N	O	
					Fractie sterfgevallen				Fractie sterfgevallen						Aantal sterfgevallen
					Leukemie	Anders	Totaal	Ar/Risk	Leuke- mie	Anders	Totaal	Ar/Risk			
															Total
Lift	Blist	RR	Leukemie	Anders	Totaal	Ar/Risk	Aantal sterfgevallen	Total	Leuke- mie	Anders	Totaal	Ar/Risk	Aantal sterfgevallen	Totaal	Leuke- mie
61	170.5	1.22	0.00026	0.00758	0.00784	91619.4	715.8	23.7	0.00032	0.00758	0.00790	91582.7	720.7	28.9	
62	170.5	1.22	0.00029	0.00834	0.00863	90903.3	781.5	26.2	0.00035	0.00834	0.00870	90862.0	786.8	31.9	
63	170.5	1.22	0.00032	0.00922	0.00955	90122.0	856.2	28.9	0.00039	0.00922	0.00962	90075.1	862.1	35.2	
64	170.5	1.22	0.00036	0.01024	0.01059	89265.8	940.7	31.7	0.00043	0.01024	0.01067	89213.0	947.0	38.6	
65	170.5	1.22	0.00039	0.01139	0.01179	88325.1	1035.1	34.7	0.00048	0.01139	0.01187	88266.0	1041.9	42.2	
66	170.5	1.22	0.00044	0.01270	0.01314	87290.1	1139.5	37.8	0.00053	0.01270	0.01324	87224.2	1146.8	46.0	
67	170.5	1.22	0.00048	0.01418	0.01466	86150.6	1253.8	41.0	0.00058	0.01418	0.01476	86077.3	1261.6	49.9	
68	170.5	1.22	0.00053	0.01583	0.01636	84896.8	1377.3	44.2	0.00064	0.01583	0.01647	84815.7	1385.6	53.8	
69	170.5	1.22	0.00057	0.01767	0.01824	83519.5	1509.9	47.5	0.00070	0.01767	0.01837	83430.1	1518.5	57.8	
70	170.5	1.22	0.00062	0.01971	0.02034	82009.6	1651.0	50.7	0.00076	0.01971	0.02047	81911.6	1660.0	61.7	
71	170.5	1.22	0.00068	0.02198	0.02265	80358.5	1800.0	53.8	0.00083	0.02198	0.02280	80251.6	1809.2	65.5	
72	170.5	1.22	0.00073	0.02448	0.02521	78558.5	1955.7	56.9	0.00089	0.02448	0.02537	78442.3	1965.1	69.2	
73	170.5	1.22	0.00079	0.02723	0.02802	76602.8	2116.9	59.9	0.00097	0.02723	0.02820	76477.2	2126.3	72.8	
74	170.5	1.22	0.00085	0.03028	0.03113	74485.9	2283.2	62.7	0.00104	0.03028	0.03132	74351.0	2292.5	76.2	
75	170.5	1.22	0.00092	0.03367	0.03459	72202.7	2454.5	65.2	0.00112	0.03367	0.03479	72058.5	2463.5	79.3	
76	170.5	1.22	0.00099	0.03746	0.03844	69748.3	2630.6	67.6	0.00120	0.03746	0.03866	69594.9	2639.2	82.2	
77	170.5	1.22	0.00106	0.04173	0.04279	67117.7	2811.2	69.6	0.00129	0.04173	0.04302	66955.7	2819.3	84.6	
78	170.5	1.22	0.00114	0.04657	0.04770	64306.5	2995.5	71.3	0.00138	0.04657	0.04795	64136.4	3002.7	86.6	
79	170.5	1.22	0.00121	0.05207	0.05328	61311.0	3181.3	72.5	0.00148	0.05207	0.05355	61133.7	3187.5	88.0	
80	170.5	1.22	0.00129	0.05835	0.05964	58129.7	3365.5	73.1	0.00158	0.05835	0.05992	57946.2	3370.3	88.7	
81	170.5	1.22	0.00138	0.06552	0.06690	54764.2	3543.9	72.9	0.00168	0.06552	0.06720	54575.9	3547.0	88.5	
82	170.5	1.22	0.00146	0.07376	0.07521	51220.3	3711.2	71.9	0.00178	0.07376	0.07553	51028.8	3712.4	87.3	
83	170.5	1.22	0.00154	0.08321	0.08475	47509.1	3860.6	70.0	0.00187	0.08321	0.08509	47316.4	3859.5	84.9	
84	170.5	1.22	0.00161	0.09405	0.09566	43648.6	3982.1	67.1	0.00196	0.09405	0.09602	43456.9	3978.5	81.3	
85	170.5	1.22	0.00168	0.10642	0.10810	39666.5	4064.4	63.1	0.00205	0.10642	0.10847	39478.5	4058.1	76.5	
86	170.5	1.22	0.00174	0.12048	0.12222	35602.1	4095.9	58.2	0.00212	0.12048	0.12260	35420.4	4086.8	70.5	
87	170.5	1.22	0.00178	0.13638	0.13816	31506.2	4065.7	52.5	0.00217	0.13638	0.13855	31333.5	4054.0	63.6	
88	170.5	1.22	0.00181	0.15427	0.15608	27440.6	3965.5	46.1	0.00221	0.15427	0.15648	27279.5	3951.4	55.8	
89	170.5	1.22	0.00183	0.17430	0.17613	23475.1	3791.0	39.4	0.00223	0.17430	0.17653	23328.0	3775.1	47.7	
90	170.5	1.22	0.00183	0.19664	0.19847	19684.1	3543.4	32.7	0.00223	0.19664	0.19887	19552.9	3526.2	39.6	

A	B	C	D	E	Niet-blootgesteld				Blootgesteld				N	O		
					Blst	RR	Fractie sterfgevallen		Aantal sterfgevallen		Fractie sterfgevallen				Aantal sterfgevallen	
							Leukemie	Anders	Totaal	At Risk	Leuke-mie	Anders			Totaal	At Risk
91	170.5	1.22	0.00182	0.22142	0.22324	16140.6	3229.4	26.4	0.00222	0.22142	0.22364	16026.7	3211.7	31.9		
92	170.5	1.22	0.00180	0.24877	0.25057	12911.3	2861.7	20.5	0.00219	0.24877	0.25096	12815.0	2844.2	24.8		
93	170.5	1.22	0.00176	0.27880	0.28057	10049.6	2458.6	15.4	0.00215	0.27880	0.28095	9970.8	2442.2	18.7		
94	170.5	1.22	0.00172	0.31169	0.31341	7591.0	2042.3	11.2	0.00209	0.31169	0.31378	7528.6	2027.6	13.5		
95	170.5	1.22	0.00167	0.34762	0.34929	5548.7	1635.8	7.8	0.00203	0.34762	0.34965	5501.0	1623.1	9.4		
96	170.5	1.22	0.00161	0.38679	0.38840	3912.9	1259.4	5.2	0.00197	0.38679	0.38876	3877.8	1249.0	6.3		
97	170.5	1.22	0.00156	0.42940	0.43096	2653.5	929.0	3.4	0.00190	0.42940	0.43131	2628.8	921.0	4.1		
98	170.5	1.22	0.00151	0.47565	0.47716	1724.4	654.4	2.1	0.00184	0.47565	0.47749	1707.8	648.4	2.5		
99	170.5	1.22	0.00146	0.52568	0.52714	1070.1	438.4	1.2	0.00178	0.52568	0.52746	1059.4	434.3	1.5		
100	170.5	1.22	0.00141	0.57958	0.58099	631.7	278.3	0.7	0.00172	0.57958	0.58130	625.2	275.6	0.8		
Totaal aantal sterfgevallen aan leukemie in controlegroep								1941	Totaal aantal sterfgevallen aan leukemie in blootgestelde groep		2341					

Kolom A: Leeftijd

Kolom B: Cumulatieve blootstelling (mg/m^3), waarvan de commissie aanneemt dat deze begint in het 20^{ste} levensjaar en eindigt in het 60^{ste} levensjaar

Kolom C: Relatief risico ten gevolge van de blootstelling, ten opzichte van de niet-blootgestelde groep. De blootstelling-responsrelatie wordt afgeleid op basis van epidemiologisch onderzoek

Kolom D-F: De fractie sterfgevallen in de niet-blootgestelde groep aan leukemie (D), aan andere oorzaken (E) en totaal (F)

Kolom G: Populatie *at risk* (niet-blootgestelde groep)

Kolom H-I: Absoluut aantal sterfgevallen in de niet-blootgestelde groep, totaal (kolom H) en door leukemie (kolom I)

Kolom J-L: De fractie sterfgevallen in de blootgestelde groep aan leukemie (J), aan andere oorzaken (K) en totaal (L)

Kolom M: Populatie *at risk* (blootgestelde groep)

Kolom N-O: Absoluut aantal sterfgevallen in de blootgestelde groep, totaal (kolom N) en door leukemie (kolom O)

Toelichting

Met een overlevingstabel kan de cumulatieve blootstelling worden berekend die overeenkomt met een vastgesteld extra aantal sterfgevallen aan kanker. In dit voorbeeld berekent de commissie de cumulatieve blootstelling aan een stof, die leidt tot 400 extra sterfgevallen aan leukemie in een uitgangspopulatie van 100.000 (oftewel de cumulatieve blootstelling die overeenkomt met het verbodrisico).

Het aantal sterfgevallen aan leukemie en andere oorzaken wordt per levensjaar berekend door de respectievelijke fracties aan sterfte te vermenigvuldigen met de populatiegrootte. Zowel de blootgestelde populatie als de niet-blootgestelde populatie neemt ieder levensjaar af met het totaal aan sterfgevallen.

De commissie gaat ervan uit dat werknemers blootgesteld worden van het 20^{ste} tot het 60^{ste} levensjaar. Tijdens deze periode accumuleert de blootstelling jaarlijks gelijkmatig en neemt het relatieve risico op leukemie toe ten opzichte van de niet-blootgestelde groep*. In dit voorbeeld veronderstelt de commissie dat ook na de periode van blootstelling (>60 jaar) het relatieve risico op leukemie verhoogd blijft. De fractie sterfgevallen aan leukemie in de blootgestelde groep neemt toe, evenredig met het relatieve risico.

Voor zowel de blootgestelde populatie en de controlepopulatie wordt het totaal aantal sterfgevallen aan leukemie berekend door de sterfte aan leukemie voor elk levensjaar te sommeren. Hierbij sommeert de commissie aantallen sterfgevallen aan leukemie tot een levensjaar waarboven de sterfte ten gevolg van blootstelling te verwaarlozen is. De commissie hanteert hiervoor een grens van 100 jaar.

Het extra aantal sterfgevallen aan leukemie is het totaal aantal sterfgevallen aan leukemie in de blootgestelde populatie, verminderd met het aantal in de niet-blootgestelde populatie. Met behulp van een itererend (herhalend) algoritme berekent de commissie de cumulatieve blootstelling die overeenkomt met een vooraf bepaald aantal extra sterfgevallen van kanker (in dit geval 170,5 mg bij 400 sterfgevallen van leukemie per 100.000 sterfgevallen).

* Het afleiden van de onderliggende blootstelling-responsrelatie is toegelicht in hoofdstuk 3.2.

Aanpak andere (internationale) instanties

Er bestaat momenteel geen eenduidige internationale aanpak voor de risicobeoordeling van carcinogene stoffen met een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme. In deze bijlage vat de commissie kort enkele methodieken samen die worden toegepast door andere (internationale) organisaties. Voor een uitgebreide toelichting op deze methodieken verwijst de commissie naar de begeleidingsdocumentatie van desbetreffende organisaties.

Aan het einde van deze bijlage zijn de belangrijkste verschillen tussen de methodieken samengevat in een tabel.

E.1 REACH

Sinds 2007 is de Europese stoffenwetgeving Registratie, Evaluatie en Autorisatie van Chemische stoffen (REACH) van kracht. Het European Chemical Agency (ECHA) is een agentschap van de Europese Unie dat verantwoordelijk is voor de implementatie van REACH.

Gebruik van risiconiveaus onder REACH

Europese regelgeving heeft onder REACH nog geen bindende verbods- of streefrisico's voor genotoxisch carcinogene stoffen vastgesteld. In de REACH begeleidingsdocumentatie geeft ECHA wel aan dat er binnen Europa enige ervaring is met het aangeven van toelaatbare risico's.²⁰ In deze context wordt er in de

begeleidingdocumentatie risico's van 1×10^{-5} en 1×10^{-6} voor respectievelijk de beroeps populatie en de algemene populatie, als mogelijk toelaatbare risico's vermeld. ECHA specificeert het kader van deze risiconiveaus, zoals de bijbehorende blootstellingsduur of risicoperiode, verder niet.

Risicobeoordeling onder REACH

Voor carcinogene stoffen met een werkingsmechanisme zonder drempelwaarde, dient onder REACH een *derived minimum effect level* (DMEL) te worden afgeleid. Een DMEL is een blootstellingsniveau dat overeenkomt met een risico dat als toelaatbaar kan worden beschouwd.

REACH kent twee methoden om een DMEL af te leiden. Bij de *linearised approach* wordt er een blootstellingsniveau behorend bij een bepaald carcinogeen effect, (lineair) geëxtrapolerd naar een niveau dat overeenkomt met een toelaatbaar risico. Een DMEL afgeleid met de *linearised approach* is zodoende te beschouwen als een risicogetal. De *large assessment approach* is gebaseerd op het *margin of exposure*-principe zoals wordt toegepast door de European Food Safety Authority (EFSA) (zie ook paragraaf E.2). Hierbij wordt een DMEL berekend uit het blootstellingsniveau waarbij een carcinogeen effect is gevonden, door het toepassen van een dermate grote onzekerheidsfactor dat het uiteindelijke risico als minimaal kan worden beschouwd. Dit risico wordt in de *large assessment approach* verder niet gespecificeerd.

Linearised approach

Humane gegevens

Bij het gebruik van epidemiologische gegevens wordt eerst overwogen of er nog een correctie moet plaatsvinden voor verschillen in vergelijkbaarheid van blootstellingcondities tussen de onderzoeksgroepen en de doelpopulatie. Vervolgens worden de volgende onzekerheidsfactoren overwogen:

Onzekerheidsfactor	Grootte
Intraspecies verschillen	Nader vast te stellen
Kwaliteit van de gegevens	Nader vast te stellen

Het startpunt, vaak een *relatief* risico, dient te worden omgerekend naar een *absoluut* risico, namelijk het aantal extra gevallen van kanker ten gevolge van de blootstelling. De REACH-documentatie geeft hiervoor een zogeheten 'directe

methode' aan*. De directe methode wordt geaccepteerd onder REACH in het geval de betreffende vorm van kanker niet veel voorkomt in de algemene populatie, en de stof niet potent is of het berekende risico een relatief jonge leeftijd betreft (<70 jaar). overlevingsanalyse wordt vermeld als een nauwkeuriger alternatief voor de directe methode, maar wordt verder niet bediscussieerd in de REACH-documentatie.

De extrapolatie naar een toelaatbaar risico geschiedt standaard lineair. Alleen indien betrouwbare data aangeven dat de dosis-responsrelatie in het lage dosisgebied niet-lineair is, kan een ander model gebruikt worden.

Diergegevens

Onder REACH kunnen de BMD10 en T25** gebruikt worden als startpunt voor het afleiden van een DMEL. In tegenstelling tot de BMD10 betreft de T25 geen gemodelleerde tumorincidentiewaarde, maar een waarde die gebaseerd is op slechts een enkele dosisgroep.^{21,22} Als de beschikbare gegevens het modelleren toelaten, dient een BMD analyse te worden gebruikt.

Bij het vaststellen van het startpunt wordt uitgegaan van een dagelijkse dosis en een levenslange blootstelling van de dieren; indien de frequentie lager is (bijvoorbeeld 5 in plaats van 7 dagen per week) of de blootstellingsduur korter (bijvoorbeeld 18 maanden in plaats van 24 maanden) wordt hiervoor gecorrigeerd.

Vervolgens wordt het startpunt gecorrigeerd voor factoren die de vergelijkbaarheid van blootstelling tussen mens en dier nadelig beïnvloeden (zoals verschillen in duur en route van blootstelling, biobeschikbaarheid en ademvolume).

In de *linearised approach* wordt de BMD10 of T25 met onzekerheidsfactoren gecorrigeerd, en uiteindelijk standaard lineair geëxtrapolerd naar een DMEL.

* Een extra risico op kanker ten gevolge van beroepsmatige blootstelling kan direct berekend worden uit een relatief risico met de formule: [extra levenslang risico = levenslang achtergrondrisico x (relatieve risico -1)]. De directe methode houdt echter geen rekening met sterfte ten gevolge van andere oorzaken en leidt tot een overschatting van het risico, vooral voor typen kanker met een hoog achtergrondrisico.

** De T25 is de dosis die geassocieerd is met een tumorincidentie van 25%, gecorrigeerd voor spontane tumoren en, zo nodig, tussentijdse sterfte.

Voor het corrigeren van het startpunt worden de volgende onzekerheidsfactoren al dan niet toegepast:

Onzekerheidsfactor	Standaard waarde (systemische tumoren)
Interspecies verschillen	Allometrische schaling ^a
Intraspecies verschillen	Niet toegepast ^b
Aard van de carcinogeniteit ^c	Niet toegepast ^b
Gebruik van een LOAEL i.p.v. een NOAEL	Niet toegepast ^b
Gebruik van T25 ipv BMD10	2,5
Lineaire extrapolatie BMD10 naar lage dosis	10.000 (bij een risico van 1×10^{-5}) 100.000 (bij een risico van 1×10^{-6})

- ^a Indien van toepassing. De standaard onzekerheidsfactor van 2,5 voor overige interspecies verschillen wordt niet toegepast omdat men onder REACH een grote lineaire extrapolatiefactor voldoende conservatief acht.
- ^b Deze onzekerheidsfactoren worden niet toegepast omdat men onder REACH een grote lineaire extrapolatiefactor voldoende conservatief acht.
- ^c Onzekerheden met betrekking tot inter-individuele verschillen in processen betrokken bij het genotoxisch werkingsmechanisme

Large assessment factor approach

De *large assessment approach* is door de ECHA alleen beschreven voor het gebruik van diergegevens. In lijn met EFSA, geeft de ECHA hier de voorkeur aan een BMDL als startpunt.* Indien de gegevens geen BMD-analyse toelaten dient de T25 als startpunt te worden gebruikt.

Vergelijkbaar met de *linearised approach*, wordt het startpunt vervolgens gecorrigeerd voor factoren die leiden tot verschil in de mate van vergelijkbaarheid van blootstelling tussen mens en dier. De *margin of exposure* wordt door de volgende onzekerheidsfactoren bepaald:

Onzekerheidsfactor	Standaard waarde (systemische tumoren)
Interspecies verschillen	10
Intraspecies verschillen	10 (voor de algemene bevolking), of 5 (voor de beroepsbevolking)
Aard van de carcinogeniteit ^a	10
Gebruik van een LOAEL i.p.v. een NOAEL	10
Gebruik van T25 i.p.v. BMDL10	2,5

- ^a Onzekerheden met betrekking tot inter-individuele verschillen in processen betrokken bij het genotoxisch werkingsmechanisme.

* Hierdoor kan de uitkomst wezenlijk verschillen van die van de *linearised approach*, waarbij de BMD10 de voorkeur heeft als startpunt.

In lijn met de EFSA hanteert ECHA een marge van 10.000 voor het berekenen van een DMEL, een afgeleide blootstelling met een lage prioriteit. Voor het berekenen van een DMEL voor werknemers wordt, in het geval van een BMDL10 als startpunt, een marge van 5.000 gebruikt.

Indien een T25 waarde als uitgangspunt dient, kent REACH een (2,5-maal) hogere onzekerheidsfactor toe met betrekking tot de grootte van het effect, wat neer komt op een marge van 12.500 bij het afleiden van een DMEL voor de werkzame bevolking.

Alternatieven onder REACH

In veel gevallen is het niet mogelijk het kankerrisico van een stof af te leiden op basis van stof-specifieke carcinogeniteitsgegevens. In die gevallen geeft REACH nog de mogelijkheid tot het gebruik van informatie van structuur-verbante stoffen (*read-across*) of alternatieve studies (zoals subchronische studies), of het toepassen van een algemene blootstellingsgrens zonder stof-specifieke informatie (het zogenaamde *Threshold of Toxicological Concern* concept). De commissie verwijst voor een uitgebreidere beschrijving van bovengenoemde concepten naar appendix A8-15 van het betreffende ECHA begeleidingsdocument.²³

E.2 EFSA

Het wetenschappelijk comité van de EFSA heeft in 2005 een benadering voorgesteld voor de risicobeoordeling van genotoxisch carcinogene stoffen in voeding.²⁴

Margin of exposure-principe

De EFSA maakt in haar benadering geen gebruik van vooraf vastgestelde risiconiveaus en berekent daarom ook geen risicogedaten. De EFSA acht de onzekerheid van het modelmatig extrapoleren van dieergegevens naar het lage dosisgebied te groot. Als alternatief hanteert de EFSA het *margin of exposure*-principe. Dit principe gaat uit van het toepassen van een ruime marge tussen een bepaalde blootstelling van een stof waarbij een bepaald carcinogeen effect is gevonden in proefdieren (het startpunt; door de EFSA een referentiepunt genoemd), en de geschatte inname van deze stof door mensen uitgaande van een normaal consumptiepatroon. Door het gebruik van de *margin of exposure*-benadering wordt de discussie over het verloop van de dosis-responserelatie in het lage dosisgebied vermeden.²⁴

EFSA benadering van risicobeoordeling

De EFSA prefereert het gebruik van de BMD-methode voor het bepalen van een startpunt voor het berekenen van een *margin of exposure*. Hierbij geeft de EFSA de voorkeur aan de BMDL10, aangezien dit in veel studies het laagste effect is, binnen de experimentele gegevens, dat statistisch significant is vast te stellen. Voor het afleiden van een BMDL10 hoeft er daarom niet of nauwelijks geëxtrapoleerd te worden buiten het bereik van de oorspronkelijke gegevens. Indien een BMDL10 niet is af te leiden hanteert de EFSA een T25 als startpunt.

De *margin of exposure* wordt berekend door het startpunt te delen door de geschatte humane inname. In het algemeen beschouwt de EFSA de aanwezigheid van een genotoxisch carcinogene stof in de voeding van lage prioriteit, indien er een marge van 10.000 gehandhaafd wordt tussen de BMDL10 en de geschatte dagelijkse inname via de voeding. Deze marge is gebaseerd op de volgende onzekerheidsfactoren:

Onzekerheidsfactor	Standaard waarde
Interspecies verschillen	10
Intraspecies verschillen	10
Aard van de carcinogeniteit ^a	10
Gebruik van een LOEL i.p.v. een NOEL	10
Gebruik van T25 ipv BMDL10	Niet gespecificeerd

^a Factor voor de onzekerheden met betrekking tot inter-individuele verschillen in processen betrokken bij het genotoxisch werkingsmechanisme.

E.3 SCOEL

De Europese Scientific Committee on Occupational Exposure Levels (SCOEL) onderscheidt genotoxisch carcinogene stoffen met een werkingsmechanisme met een drempelwaarde, van genotoxisch carcinogene stoffen waarvan een drempelwaarde niet is aan te tonen.²⁵ Voor de laatste groep berekent de SCOEL een aantal risicogetallen op basis van humane, of dierexperimentele gegevens. Hierbij gaat de SCOEL standaard uit van lineaire dosis-responsrelatie in het lage dosisgebied.²⁶

De SCOEL heeft geen leidraad voor het afleiden van risicogetallen gepubliceerd. De keuze voor het vaststellen van een toelaatbaar risico laat de SCOEL aan de Europese Commissie.

E.4 US EPA

In de *Guidelines for carcinogen risk assessment* van de Amerikaanse Environmental Protection Agency (EPA) wordt de risicobeoordeling van carcinogenen in een breed algemeen kader belicht, waaronder de analyse van carcinogeniteitsgegevens, de beoordeling van het mechanisme en het afleiden van een dosis-responsanalyse.²⁷ De EPA doet in haar leidraad geen uitspraken over het toepassen van onzekerheidsfactoren, of de hoogte van een toelaatbaar risico.

Algemene EPA benadering van risicobeoordeling

De EPA verkiest het gebruik van modellen voor het afleiden van een startpunt voor een risicobeoordeling. Deze kunnen biologisch onderbouwd zijn en bijvoorbeeld een proces voorafgaand aan het ontstaan van kanker beschrijven (toxicodynamische modellen). Bij afwezigheid van mechanistische gegevens kunnen mogelijk modellen toegepast worden die door middel van een functie de gegevens zuiver op kwantitatieve basis beschrijven (empirische modellen; *curve-fitting*).

De EPA adviseert het gebruik van het laagste dosis die nog door het model betrouwbaar voorspeld kan worden, vaak de BMDL10, maar in een enkel geval ook de BMDL01. Bij het extrapoleren naar lage doses geeft de EPA aan gebruik te maken van de gegevens over het werkingsmechanisme. Een niet-lineaire benadering is alleen acceptabel in deze ondersteund wordt door (mechanistische) gegevens.

E.5 AGS

In Duitsland worden voor beoordeling van genotoxisch carcinogene stoffen met een werkingsmechanisme zonder drempelwaarde op de werkplek, net als in Nederland, risicotellen afgeleid.

Gebruik van risiconiveaus

De Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), onderdeel van het Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), heeft hiervoor de volgende risiconiveaus vastgesteld:

- *Akzeptanzrisiko*: Dit is het risiconiveau dat algemeen geaccepteerd wordt. De AGS heeft besloten het acceptabele risiconiveau in twee fasen in te voeren:

- 4×10^{-4} (interim waarde)
- 4×10^{-5} (ingevoerd uiterlijk in 2018)
- *Toleranzrisiko*: Dit is het risiconiveau dat nog toelaatbaar is.
 - 4×10^{-3} .

Net als de in Nederland gehanteerde risiconiveaus betreffen deze een risicoperiode van een heel leven, uitgaande van een werkzaam leven van 40 jaar en een continue blootstelling gedurende de hele werkdag.

De twee risiconiveaus worden toegepast om drie risicogebieden te onderscheiden (het zogenoemde 'verkeerslichten-model'). Dit houdt in dat indien de blootstelling het geaccepteerde risico niet overschrijdt is het niet noodzakelijk is de blootstelling verder te verlagen (groen licht). Bij overschrijding van het *toleranzrisiko* op de werkplek volgen maatregelen tot blootstellingsvermindering of een toepassingsverbod (rood licht). Een blootstelling met een risico tussen het geaccepteerde risico en het toelaatbare risico geeft ook aanleiding tot verlaging van de blootstelling, zij met minder urgentie (geel licht).

AGS benadering van risicobeoordeling

De AGS heeft in 2008 een leidraad gepubliceerd voor het afleiden van risicogedaten voor carcinogene stoffen.²⁸

Humane gegevens

Voor een risicoschatting op basis van humane gegevens geeft de AGS de voorkeur aan het gebruik van incidentiecijfers. Het startpunt bij een risicoschatting kan zowel een absolute als een relatieve risicomaat zijn. In het laatste geval kan het extra kankerrisico (dat wil zeggen extra gevallen van kanker ten gevolge van blootstelling) direct berekend worden door via de directe methode zoals ook ECHA dit aangeeft. De AGS vermeldt ook het gebruik van overlevingstabellen, doorgerekend tot minstens 80 jaar.

Diergegevens

De AGS geeft de voorkeur aan een BMD10 als startpunt. De AGS tekent hierbij aan dat de BMD10 met name dient om stoffen onderling in carcinogene potentie te kunnen vergelijken. Een lagere BMD, tot een BMD0.1, mag worden gebruikt als startpunt voor lineaire extrapolatie, maar alleen indien informatie over het werkingsmechanistische een niet-lineair verloop in het lage dosisgebied onder-

steunt. Als er geen betrouwbare BMD analyse gedaan kan worden, gebruikt de AGS de T25 als startpunt.

De AGS gebruikt in principe geen onzekerheidsfactoren om te compenseren voor de inter- en intraspeciesverschillen, omdat de standaard toegepaste onzekerheidsfactoren niet wetenschappelijk onderbouwd zijn:

Onzekerheidsfactor	Standaard waarde
Interspecies verschillen	Allometrische schaling ^a
Intraspecies verschillen	Niet toegepast
Aard van de carcinogeniteit ^b	Niet toegepast
Gebruik van een LOAEL i.p.v. een NOAEL	Niet toegepast

^a Indien van toepassing. De standaard onzekerheidsfactor van 2,5 voor overige interspecies verschillen wordt niet toegepast.

^b Factor voor de onzekerheden met betrekking tot inter-individuele verschillen in processen betrokken bij het genotoxisch werkingsmechanisme.

Indien dieren niet levenslang zijn blootgesteld wordt hiervoor gecorrigeerd. Vervolgens wordt er gecorrigeerd voor factoren die de vergelijkbaarheid van blootstelling tussen mens en dier nadelig beïnvloeden (zoals verschil in duur en route van blootstelling, biobeschikbaarheid of ademvolume).

Tenslotte wordt het gecorrigeerde startpunt standaard lineair geëxtrapoleerd naar lagere blootstellingsniveaus.

E.6 HSE

De Engelse overheid en haar advies- en bestuursorganen (waaronder de HSE; Health and Safety Executive) gaan bij de beoordeling van risico's van blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen uit van een leidraad die is beschreven door de *Committee on Carcinogenicity of chemicals in food, consumer products and the environment*.²⁹ Dit comité heeft aangegeven dat het berekenen van risico's bij lage blootstelling, op basis dierstudies waarbij juist hoge doseringen worden gebruikt, te veel onzekerheden kent. Daarom stelt het comité voor om voor carcinogene stoffen met een mechanisme waar geen drempelwaarde voor kan worden afgeleid, geen kwantitatieve benadering maar het ALARA* principe toe te passen. Het ALARA principe is echter geen risicobeoordeling methode, maar een risicomangement tool.

In enkele gevallen, bijvoorbeeld bij onvermijdbare blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen (bv als contaminant of onzuiverheid), kan het

* In de COC Guidelines wordt het ALARA principe aangeduid als *As Low As Reasonably Practicable* (ALARP).

ALARA principe uitgebreid worden met een kwantitatieve benadering. Hiervoor stelt het comité een *margin of exposure*-benadering voor.

E.7 Samenvattend

Globaal worden internationaal twee verschillende benaderingen van risicobeoordeling van genotoxisch carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme gehanteerd. Tegenover het berekenen van specifieke risicogetallen (bloomstellingsniveaus die geassocieerd zijn met een bepaald risico) staat het *margin of exposure*-concept. Het voordeel van de laatste methodiek is dat deze de discussie vermijdt over de hoogst onzekere extrapolatiestap in een laag dosisgebied.

De door internationale instanties beschreven methodieken verschillen in de uitwerking, maar zijn gebaseerd op dezelfde toxicologische principes en hantieren dezelfde algemene (kwaliteits)criteria. Vaak worden dan ook dezelfde keuzes gemaakt. Zo worden bij voorkeur humane gegevens gebruikt voor de risicobeoordeling. Verder wordt er, indien gegevens het toelaten, een model gebruikt voor het beschrijven van een dosis-responsrelatie. Bij een gebrek aan betrouwbare gegevens over de dosis-responsrelatie (met name het geval in het lage dosisgebied) wordt standaard lineaire extrapolatie toegepast voor het schatten van het risico.

Vooral op het gebied van het gebruik van humane gegevens geven de beschreven kaders echter nog weinig houvast. In tabel 4 vat de commissie de verschillende methodieken voor de risicobeoordeling van genotoxisch carcinogene stoffen met een stochastisch werkingsmechanisme samen.

Table 4 Samenvatting van de (internationaal) gehanteerde methodieken voor de risicobeoordeling van genotoxisch carcinogene stoffen.

Instantie	Beoordeling van het risico	Voorkeur startpunt risico-beoordeling	Correctie voor species-verschillen	Standaard extrapolatie methode naar lagere blootstelling	Opmerking
REACH	Kwantitatief (<i>linearised approach</i>)	BMD10	Interspecies extrapolatie op basis van calorische behoefte	Lineaire extrapolatie	ECHA maakt geen keuze voor een toelaatbaar risico
	Kwalitatief (<i>large assessment factor approach</i>)	BMDL10	Niet expliciet, is meegewogen in het vaststellen van de marge tussen blootstelling en startpunt	Niet van toepassing	Kwalitatieve methode waarbij de marge tussen de BMDL10 en de blootstelling >10.000 (algemene populatie) of >5.000 (werknemers) moet zijn
EFSA	Kwalitatief	BMDL10	Niet expliciet, is meegewogen in het vaststellen van de marge tussen blootstelling en startpunt	Niet van toepassing	Kwalitatieve methode waarbij de marge tussen de BMDL10 en de blootstelling >10.000 moet zijn
SCOEL	Kwantitatief	Onbekend	Onbekend	Lineaire extrapolatie	
US EPA	Kwantitatief	BMDL1, BMDL5 of BMDL10	Interspecies-correctie op basis van calorische behoefte	Bij voorkeur op basis van een dosis-responsrelatie. Anders via lineaire extrapolatie	EPA maakt geen keuze voor een toelaatbaar risico
AGS	Kwantitatief	BMD10, indien mogelijk een lagere BMD	Interspecies-correctie alleen indien gegevens dit onderbouwen. Geen correctie voor intraspecies verschillen	Bij voorkeur op basis van een dosis-responsrelatie. Anders via lineaire extrapolatie	
HSE	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Risicobeheersing volgens ALARA

Verklarende woordenlijst

BMD analyse

In de BMD-methode wordt een dosis-responsmodel toegepast op tumorincidentie data. De BMD(x) komt overeen met de dosis behorend bij een vooraf bepaalde toename (x) van de tumorincidentie. De BMDL correspondeert met de 5% ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de BMD.

Cohortonderzoek

In een cohortonderzoek wordt een groep mensen (een 'cohort') die wordt blootgesteld aan een (mogelijk) kankerverwekkende stof, gedurende lange tijd gevolgd. Het risico op kanker ten gevolge van deze blootstelling kan afgeleid worden door het optreden van kanker in dit cohort te vergelijken met het optreden van kanker in een referentiecohort, of in de algemene populatie.

Grenswaarden

Grenswaarden zijn wettelijk vastgelegde, maximaal toegestane (tijd-gewogen gemiddelde) concentraties van stoffen in de lucht op de werkplek.

Gezondheidskundige advieswaarde

Een gezondheidskundige advieswaarde is een wetenschappelijk afgeleid blootstellingsniveau. Bij (beroepsmatige) blootstelling gelijk aan of kleiner dan de gezondheidskundige advieswaarde, zijn geen schadelijke effecten op de gezondheid te verwachten.²

Individuele en geaggregeerde gegevens

Gegevens op individueel niveau zijn gegevens die voor elk individu in het onderzoek geregistreerd zijn, en geven daarom de mogelijkheid om te corrigeren voor versturende variabelen. Bij geaggregeerde (samengevoegde) gegevens (bijvoorbeeld een gemiddelde of een categorie) zijn bepaalde kenmerken verloren gegaan, wat beperkingen kan geven voor onderlinge vergelijkbaarheid van studies.

Individueel risiconiveau

Het individueel risico heeft betrekking op de extra kans, levenslang, dat iemand kanker ontwikkelt ten gevolge van blootstelling aan een stof. Het individueel risiconiveau (per jaar) dat wordt gebruikt in het beleid, wordt berekend door de levenslange kans te delen door de levensduur van de mens (in jaren).

Levenstabelanalyse

Met een levenstabelanalyse wordt op basis van een relatie tussen een relatief risico of odds ratio en bijbehorende blootstelling, een extra risico op het ontwikkelen van kanker berekend. Hierbij wordt rekening gehouden met sterfte aan andere oorzaken en de leeftijdsafhankelijkheid van het optreden kanker.

Meta-analyse

Meta-analyse is een kwantitatieve samenvatting van de resultaten van afzonderlijke onderzoeken.

Meta-regressie

Meta-regressie is een methode die wordt gebruikt in meta-analyses om het effect van versturende variabelen op het bestudeerde effect in kaart te brengen.

Patiënt-controleonderzoek

In een patiënt-controleonderzoek wordt de blootstelling van een groep patiënten met een bepaalde vorm van kanker vergeleken met de blootstelling van een controlegroep vrij van die ziekte. Omdat in geval van een patiënt-controleonderzoek geen onderliggende risico's bekend zijn kan niet zonder meer relatief risico worden berekend. In plaats daarvan berekent men de verhouding van de fractie blootgestelden tussen patiënten en controles, weergegeven als odds ratio (OR).

Regressieanalyse

Bij regressieanalyse gebruikt men het verband dat er bestaat tussen twee variabelen om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere. Lineaire regressie beschrijft de relatie tussen twee continue variabelen als een rechte lijn. Logistische regressieanalyse

wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende factoren op een dichotome uitkomst wil analyseren.

Risicogetal

Een risicogetal is een blootstellingsniveau (een concentratie in de lucht) dat overeenkomt met een vooraf (door de overheid) bepaalde extra kans op het optreden van kanker. De wetenschappelijke term die de Gezondheidsraad hanteert is 'Health Based Calculated Occupational Cancer Risk Values' (HBC-OCRV).

Startpunt

Met het startpunt van een risicoschatting wordt een representatieve maat voor het carcinogene effect van een stof bedoeld. Bij gebruik van epidemiologische gegevens betreft het startpunt een schatting van het relatieve risico bij een bepaalde blootstelling, terwijl bij dierstudies het startpunt een dosis is die overeenkomt met een bepaalde verhoogde tumorincidentie.

T25

De T25 is de dosis die geassocieerd is met een tumorincidentie van 25%, gecorrigeerd voor spontane tumoren en, zo nodig, tussentijdse sterfte.

