

Betekenis van exposoom- onderzoek voor beleid

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en
de staatssecretarissen van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
en Infrastructuur en Waterschap

Nr. 2022/02, Den Haag, 9 februari 2022

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Aansluiting op beleid	29
01 Inleiding	7	4.1 Huidige samenwerking	30
1.1 Achtergrond	8	4.2 Relevantie voor beleid	32
1.2 Probleemstelling	9	4.3 Aandachtspunten bij beleidstoepassing	34
1.3 Afbakening	9	05 Aanbevelingen	38
1.4 Werkwijze	9	Literatuur	41
1.5 Leeswijzer	10		
02 Een wetenschappelijk concept	11		
2.1 Definitie	12		
2.2 Verschil met traditioneel onderzoek	14		
2.3 Onderzoeksmethoden	14		
2.4 Stand van wetenschap	19		
2.5 Meerwaarde en aandachtspunten	21		
03 Huidig beleid	23		
3.1 Milieufactoren	24		
3.2 Gezond gedrag	27		



samenvatting

Exposoomonderzoek: de potentie van een integrale benadering

De Commissie Signalering gezondheid en milieu van de Gezondheidsraad heeft tot taak om relevante ontwikkelingen op het gebied van leefomgeving en gezondheid onder de aandacht van regering en parlement te brengen.

Zij signaleert dat een relatief nieuw onderzoeksveld, het exposoomonderzoek, van meerwaarde kan zijn voor beleid, maar dat de aansluiting tussen het onderzoek en beleid momenteel beperkt is en versterkt moet worden.

Ze analyseerde daarom welke meerwaarde exposoomonderzoek biedt en hoe exposoomonderzoek beter benut kan worden voor leefomgeving- en gezondheidsbeleid.

Het exposoom is een wetenschappelijk concept dat verwijst naar de totaliteit van omgevingsfactoren waaraan mensen gedurende hun hele leven worden blootgesteld. Traditioneel richt

gezondheidsonderzoek zich op het begrijpen van de effecten van één leefomgevingsfactor op een bepaalde ziekte. De realiteit is echter gecompliceerder. Exposoomonderzoek sluit aan bij de realiteit waarin mensen continu en tegelijkertijd aan verschillende factoren uit de omgeving worden blootgesteld en daarop reageren. Het exposoom is daarmee een veelomvattend concept. Het gaat om fysieke omgevingsfactoren (zoals luchtverontreiniging, medicijnen en groen in de leefomgeving), sociale omgevingsfactoren (zoals opleidingsniveau en gezinssamenstelling), gedrag (zoals voedingsgewoonten en lichamelijke activiteit) en stoffen die worden gevormd in het lichaam zelf (bijvoorbeeld door stofwisseling, veroudering of afweerreacties). Met exposoomonderzoek wordt gestreefd naar een zo integraal mogelijk beeld van al die omgevingsfactoren.

Relevantie voor beleid

Onderzoek naar omgevingsfactoren is van belang omdat de ziektelast bij mensen voor het grootste deel door omgevingsfactoren verklaard wordt. Bovendien zijn omgevingsfactoren, in tegenstelling tot genetische aanleg, aan te passen, waardoor ze aangrijpingspunten bieden voor preventieve en gezondheidsbevorderende strategieën. De exposoombenadering biedt volgens de commissie kansen om preventieve strategieën te ontwikkelen die potentieel effectiever zijn dan traditionele benaderingen omdat het stapeling van en interacties tussen diverse omgevingsfactoren in beeld brengt. De exposoombenadering zou hierdoor gezondheidsverschillen tussen bevolkingsgroepen beter kunnen verklaren. Exposoomonderzoek heeft bovendien de potentie om het optreden van nieuwe risico's, bijvoorbeeld als gevolg van de introductie van bepaalde innovaties, op te sporen.



Exposoomonderzoek in de praktijk

Methoden en technieken

Om het exposoom in kaart te brengen worden zowel metingen gedaan in de externe omgeving als in het lichaam (bijvoorbeeld in bloed, urine of lichaamswefsel). Een techniek die veel wordt ingezet om een heel palet aan stoffen tegelijk te meten is de *suspect and non-targeted screening* waarbij ook onbekende stoffen meegenomen kunnen worden. Voor het meten van factoren in de omgeving wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt van sensoren en toepassingen op mobiele telefoons die het mogelijk maken om gedetailleerdere informatie te verzamelen (bijvoorbeeld over lichamelijke activiteit of omgevingstemperatuur) dan met traditionele methodes zoals vragenlijsten, monstername-apparaten of metingen op vaste plaatsen. In aanpalende onderzoeksvelden worden nieuwe statistische methoden ontwikkeld voor de analyse van veel factoren gezamenlijk.

Lopend onderzoek

De eerste exposoomonderzoeken zijn in de Verenigde Staten in 2010 gestart. De Europese Unie zette in 2013 een aantal onderzoeksprojecten op, gevolgd door een grotere investering in negen onderzoeksprojecten in 2020. In deze projecten wordt nog veel gewerkt aan standaardisatie van methodes en technieken, het samenvoegen van data van verschillende gegevensbronnen en de ontwikkeling van data-analyse technieken. De nadruk lijkt vooral te liggen op de invloed van fysieke omgevingsfactoren en minder op de invloed van de sociale omgeving, voedingsinname en gedrag. De samenwerking tussen wetenschap en beleid op het gebied van exposoom is tot nu toe beperkt.

Aanbevelingen voor de vertaalslag van wetenschap naar beleid

De commissie onderschrijft dat exposoomonderzoek meerwaarde kan hebben voor het leefomgeving- en gezondheidsbeleid. Het is

echter ook duidelijk dat de uitdagingen in dit onderzoeksveld groot zijn.

De beleidsdomeinen van de gezondheidsbevordering en van de regulering van milieufactoren opereren grotendeels los van elkaar. Binnen het domein van de gezondheidsbevordering wordt er wel regelmatig samengewerkt tussen verschillende beleidsterreinen. Maar regelgeving ter voorkoming van schadelijke effecten door milieufactoren is nog sterk gericht op de regulatie van afzonderlijke factoren. De commissie doet een aantal aanbevelingen om de integrale benadering uit het exposoomonderzoek beter te kunnen benutten voor beleid en regelgeving. Het onderzoeksveld is nog jong en volop in ontwikkeling, maar met de implementatie van deze aanbevelingen zou volgens de commissie niet moeten worden gewacht tot het exposoomonderzoek meer resultaat heeft opgeleverd.



Verbinding met beleid

Voor beleidsmakers kan integrale informatie over blootstellingen vragen oproepen over de beleidsverantwoordelijkheid; er zijn immers meerdere factoren in de omgeving die fysieke of mentale klachten kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld gebrek aan beweging, ongezonde voeding, luchtvervuiling, beperkt sociaal contact). Om informatie uit exposoomonderzoek te kunnen benutten voor beleid is eensgezinde samenwerking tussen de verschillende beleidsdomeinen nodig. De commissie adviseert om exposoomonderzoek in te zetten voor het (verder) ontwikkelen van integraal leefomgeving- en gezondheidsbeleid. Hiervoor kan het onderzoek verbonden worden met (interdepartementale) structuren die er al zijn, en die een integrale aanpak van gezondheid en omgevingskwaliteit nastreven. Nationaal kan bijvoorbeeld worden gedacht aan het programma 'Gezonde groene leefomgeving' en de stuurgroep 'Impact op gezondheid'. Op lokaal niveau kan het onderzoek gebruikt worden bij het vormgeven van een omgevingsvisie.

Pas voorzorgbeleid toe

Exposoomonderzoek zal nieuwe blootstellingen kunnen detecteren of nieuwe verbanden kunnen leggen tussen blootstellingen en ongewenste gezondheidseffecten. Als het gaat om nieuwe blootstellingen of nieuwe combinaties van blootstellingen zal dit gepaard gaan met onzekerheden (Zijn de metingen wel goed uitgevoerd? Klopt de interpretatie ervan wel? Is dit geen toevalsbevinding?). Dergelijke onzekerheden kunnen zorgen voor terughoudendheid bij het nemen van maatregelen. De commissie adviseert beleidsmakers bij de nationale overheid om tijdig proportioneel voorzorgbeleid toe te passen bij onzekerheid over de precieze aard en omvang van signalen uit exposoomonderzoek.

De commissie adviseert om technieken die ook in het exposoomonderzoek gebruikt worden (zoals *suspect and non-targeted screening*) toe te passen bij de opzet van monitoringsprogramma's (humane biomonitoring en

milieumonitoring) om sneller nieuwe ongewenste blootstellingen te identificeren.

Ontwikkel aanvullende redeneerregels voor weging onderzoeksresultaten

Bij het toepassen van huidige richtlijnen voor de beoordeling van risico's door blootstelling aan omgevingsfactoren, kunnen resultaten van exposoomonderzoek niet zonder meer gebruikt worden. De huidige richtlijnen zijn ontwikkeld voor de beoordeling van één omgevingsfactor en exposoomonderzoek gaat juist over combinaties van stoffen en andere factoren, en hun interacties. Ook bij de weging van bewijs voor causaliteit (om een oorzakelijk verband aan te tonen) zijn de algemeen gebruikte criteria niet zonder meer toepasbaar bij exposoomonderzoek. De commissie adviseert wetenschappers in academische en regulerende instanties op Europees en internationaal niveau om redeneerregels te ontwikkelen die de plaats van exposoomonderzoek bij deze weging van bewijs voor causaliteit definiëren. Deze redeneerregels zouden generiek in alle



domeinen toepasbaar moeten zijn. Daarnaast zijn er redeneerregels nodig die de plaats van resultaten uit exposoomonderzoek binnen protocollen voor risicobeoordeling van chemische stoffen definiëren. Daarbij zou aangesloten kunnen worden op de ontwikkelingen in de risicobeoordeling (zoals *New Approach Methodologies*).

Stimuleer interdisciplinariteit in onderzoek en beleidstoepassing

De commissie adviseert om het onderzoeksveld verder te verbreden door alle domeinen die voor het exposoom relevant zijn te betrekken. Daarbij is meer aandacht nodig voor het sociale domein, voeding en gedrag. Voor data-analyse en interpretatie van resultaten van grootschalige exposoomstudies is meer nodig dan de gebruikelijke analyse-technieken in de epidemiologie. De commissie adviseert daarom om kennis uit aanpalende disciplines, zoals de kunstmatige intelligentie, in te zetten.

Daarnaast adviseert zij om bij het toewerken naar beleidstoepassingen van exposoom-

onderzoek expertise te betrekken op het gebied van onder andere *risk governance*, innovatiewetenschappen, wetenschapsfilosofie, sociologie, ethiek en recht.

De commissie adviseert verder om bij de ontwikkeling van nieuwe onderzoekstechnieken in het exposoomonderzoek, werkprocessen te standaardiseren en criteria voor relevantie en betrouwbaarheid vast te leggen, om zo onzekerheden te beperken, aansluiting op redeneerregels voor weging van resultaten te verbeteren en de toepasbaarheid van resultaten voor regelgeving en beleid te versterken.



01 inleiding



1.1 Achtergrond

Exposoomonderzoek is een type onderzoek dat de laatste jaren snel is opgekomen.^{1,2} Met het onderzoek wordt gestreefd naar een beter begrip van de gezondheidseffecten van alle omgevingsfactoren waaraan een mens gedurende het leven wordt blootgesteld.

Traditioneel richt onderzoek naar de relatie tussen de leefomgeving en de gezondheid zich op het begrijpen van de effecten van één leefomgevingsfactor op een bepaalde ziekte. In realiteit is de relatie tussen omgeving en gezondheid echter veel complexer. Mensen worden continu aan verschillende factoren uit de omgeving tegelijkertijd blootgesteld. Zo zijn er invloeden uit de fysieke omgeving (bijvoorbeeld luchtverontreiniging, fysiek zwaar werk, medicijnen), de sociale omgeving (bijvoorbeeld opleidingsniveau, gezinssamenstelling) en van gedrag (bijvoorbeeld voeding, lichamelijke activiteit). Bovendien zijn deze factoren onderhevig aan veranderingen in de tijd, zijn ze afhankelijk van plaats, en kunnen ze elkaar soms beïnvloeden. Binnen exposoomonderzoek wordt deze complexiteit omarmd en wordt onderzocht wat de gezondheidseffecten zijn van realistische combinaties van omgevingsfactoren.

Ook beleid op het gebied van leefomgeving en gezondheid is met name gericht op de regulering van individuele omgevingsfactoren, en niet op de samenhang daarvan.

De exposoombenadering biedt volgens onderzoekers kansen om effectievere preventieve gezondheidsstrategieën te ontwikkelen. Door de Europese Unie is in het financieringsprogramma voor onderzoek en innovatie Horizon 2020 een aantal exposoomprojecten in gang gezet. Nederlandse onderzoeksgroepen spelen daarin een grote rol. Er zullen naar verwachting ook in de komende jaren nog veel exposoomonderzoeksresultaten gepubliceerd worden. De Europese Commissie verwacht bovendien dat de uitkomsten van door Europa gefinancierde projecten de ambitie van de *Green Deal* en de bijbehorende strategieën, namelijk de *Chemicals Strategy for Sustainability* (2020) en de *Zero pollution Strategy* (2021), zullen helpen realiseren.^{3,4} Deze strategieën hebben als doel de gezondheid en de omgeving beter te beschermen tegen schadelijke invloeden, met name van chemische stoffen, lucht-, water en bodemvervuiling en geluid.

De Europese investeringen in het onderzoek maken duidelijk dat de verwachtingen hoog zijn. Daarbij kan zich een parallel met het onderzoeksveld van de genetica opdringen: dit veld kwam na de milleniumwisseling snel op en ook hier verwachtte men dat de resultaten tot vele toepassingen zouden leiden. Op het gebied van de publieke gezondheid valt dit vooralsnog tegen.⁵ Dit wordt deels gewijd aan de ontwikkelingen in het onderzoek zelf: die gaan langzamer dan verwacht. Daarnaast blijkt dat de aandacht voor de implementatie van onderzoek achterblijft. Om dit



laatste te voorkomen bij exposoomonderzoek, is het zaak om nu al te gaan sturen op beleidstoepassingen.

1.2 Probleemstelling

Om de grote verwachtingen waar te kunnen maken is het van belang dat de uitkomsten van exposoomonderzoek, waar die relevant blijken voor het beleid, ook daadwerkelijk benut kunnen worden bij het opstellen van beleidsmaatregelen. En dat is nu juist de grote uitdaging voor dit snel ontwikkelende wetenschappelijke veld. De Commissie Signalering gezondheid en milieu van de Gezondheidsraad signaleert dat exposoomonderzoek van meerwaarde kan zijn voor beleid, maar dat de aansluiting tussen wetenschap en beleid momenteel beperkt is. Ze analyseerde daarom hoe exposoomonderzoek beter benut kan worden voor leefomgeving- en gezondheidsbeleid.

1.3 Afbakening

Dit signalerende advies gaat over het bevorderen van beleids-toepassingen van exposoomonderzoek. Het is niet het doel van de commissie om concrete adviezen over inhoudelijke onderzoeksthema's te geven. Wel geeft zij richtingen aan voor onderzoek als deze van belang zijn om het onderzoek beter aan te laten sluiten bij beleidsstructuren. Met 'beleid' wordt in het advies het Europese, nationale, regionale en lokale overheidsbeleid en regelgeving bedoeld dat gericht is op een gezonde leefomgeving. De aanbevelingen zijn gericht aan beleidsmakers

werkzaam op het gebied van leefomgeving bij Europese en nationale regelgevende instanties en de nationale overheid. Een aantal aanbevelingen is gericht op het onderzoeksveld zelf, aan universiteiten en kennisinstellingen. De commissie richt haar aanbevelingen aan alle domeinen van beleid en onderzoek op het gebied van gezonde leefomgeving, tenzij anders aangegeven. Ter illustratie heeft de commissie het beleidsdomein van de chemische stoffen wat meer uitgewerkt.

1.4 Werkwijze

Het advies is opgesteld door de vaste Commissie Signalering gezondheid en milieu van de Gezondheidsraad. Zij heeft tot taak om onderwerpen op het gebied van leefomgeving en gezondheid te volgen en relevante ontwikkelingen onder de aandacht van regering en parlement te brengen.

De commissie heeft voor dit advies diverse wetenschappers geraadpleegd over afgeronde en lopende exposoomonderzoeken. Daarnaast heeft zij beleidsmakers die werkzaam zijn op het gebied van leefomgeving en gezondheid geraadpleegd over het gebruik van resultaten van onderzoek en geïnventariseerd welke behoeftes er zijn. Op 16 juni 2021 heeft de commissie een werkconferentie over de betekenis van exposoomonderzoek voor preventiebeleid gehouden. De commissie ging daar in gesprek met een brede groep wetenschappers en beleidsmakers. De gesprekken en de werkconferentie dienen als bron



van informatie voor de commissie. Het huidige advies geeft de visie van de commissie op het onderwerp weer.

De samenstelling van de commissie is te vinden achterin dit advies, evenals de lijst met geraadpleegd deskundigen. Het verslag van de werkconferentie, met een overzicht van de deelnemers, staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie wat exposoomonderzoek is, welke onderzoeksprojecten er lopen, en wat in haar visie de meerwaarde van en de aandachtspunten bij het onderzoek zijn. In hoofdstuk 3 geeft de commissie een overzicht van beleidsinstanties en hun globale aanpak op het gebied van leefomgeving en gezondheid. In hoofdstuk 4 gaat zij in op de aansluiting van het huidige exposoomonderzoek bij het beleid, geeft zij haar visie van de relevantie van het onderzoek voor beleid en benoemt zij aandachtspunten voor beleidstoepassing. In hoofdstuk 5 geeft zij adviezen om het exposoomonderzoek beter te kunnen benutten voor beleid.



02 een wetenschappelijk concept



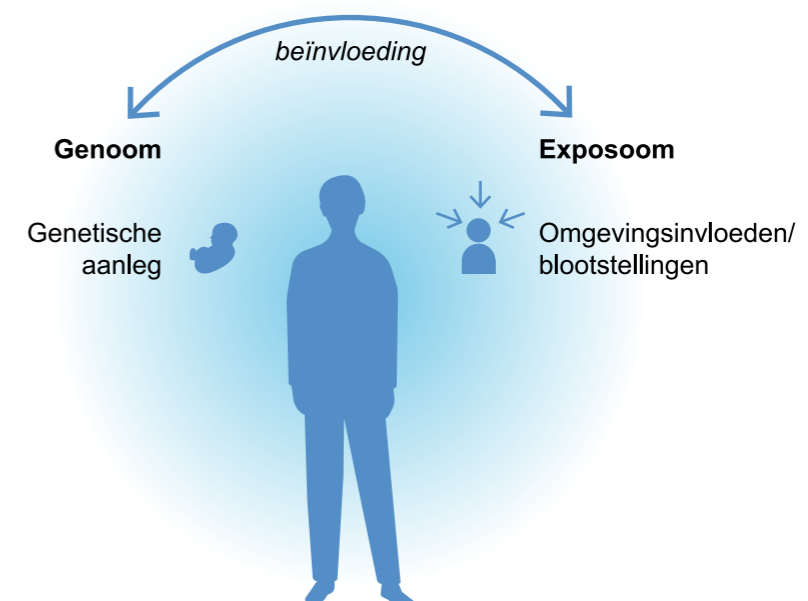
Het exposoom is een wetenschappelijk concept dat gebruikt wordt om de leefomgeving op een zo integraal mogelijke manier te beschrijven en onderzoeken. Het exposoomonderzoek richt zich op alle omgevingsfactoren en de inwendige biologische effecten daarvan, waaraan de mens gedurende het leven wordt blootgesteld. Nieuwe technologische ontwikkelingen maken het mogelijk om deze blootstellingen en biologische effecten beter te karakteriseren en te analyseren. Dit levert nieuwe aangrijpingspunten op om ziekten te voorkomen. Recent is ook in Europa sterk ingezet op exposoomonderzoek. De commissie onderschrijft dat exposoomonderzoek van meerwaarde kan zijn voor het leefomgeving- en gezondheidsbeleid vanwege de integrale benadering van omgevingsfactoren en vanwege de aandacht voor het detecteren van nieuwe, tot nu toe onbekende blootstellingen. Het is echter ook duidelijk dat de uitdagingen voor het onderzoeksveld groot zijn.

2.1 Definitie

Het is een klassiek wetenschappelijke discussie: zijn menselijke eigenschappen aangeboren of verworven? Inmiddels gaat men er in de wetenschap van uit dat er sprake is van een combinatie van aangeboren en verworven factoren. De aangeboren factoren zijn de genetische invloeden en de verworven factoren zijn alle invloeden van omgevingsfactoren. Ook bij het ontstaan van ziekten zijn zowel genetische factoren als invloeden uit de omgeving betrokken (Figuur 1). De genetische bijdrage aan ziekte kan redelijk goed in kaart worden gebracht door

onderzoek aan het humane genoom. Onderzoek naar het karakteriseren van de omgevingsfactoren bleef hierbij tot voor kort sterk achter. Deze omgevingsfactoren verklaren echter wel het grootste deel van de ziektelast.⁶ Bovendien zijn deze factoren aan te passen door gedrag te veranderen of de omgeving anders in te richten. Om strategieën te kunnen ontwikkelen voor het voorkomen van ziekten is kennis over de rol van omgevingsfactoren dus onmisbaar. Daarom introduceerden wetenschappers rond 2005 het concept 'exposoom', afgeleid van het woord *exposure* (blootstelling) en als tegenhanger van het genoom.²

Bij het ontstaan van ziekten zijn zowel genetische factoren (genoom) als invloeden uit de omgeving (exposoom) betrokken



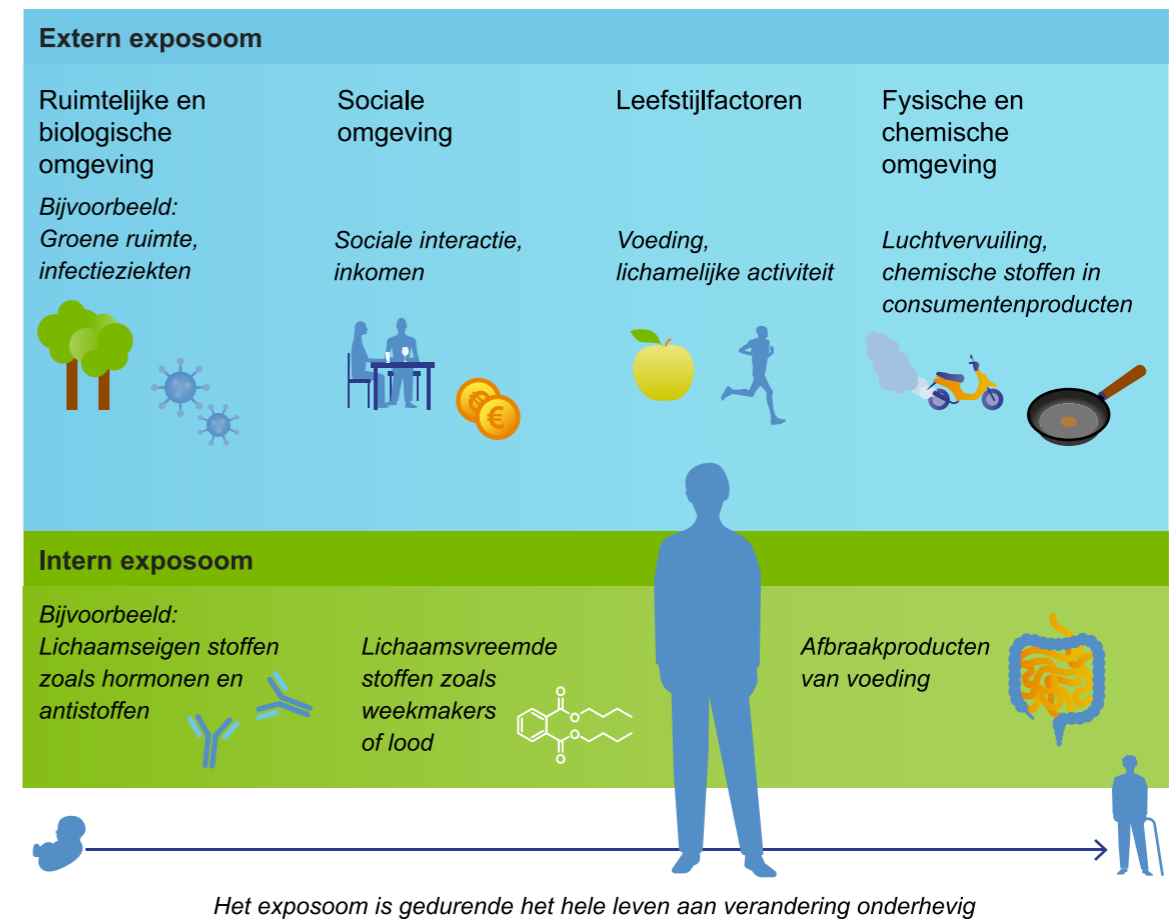
Figuur 1 Genoom en exposoom



De definitie van het exposoom die breed wordt gedragen in het wetenschappelijke veld luidt: de totaliteit van omgevingsfactoren én de daaraan gerelateerde biologische effecten waaraan een mens gedurende het leven wordt blootgesteld.^{1,7-10} Er wordt hierbij vaak onderscheid gemaakt tussen het externe en het interne exposoom (Figuur 2). Bij het externe exposoom gaat het om factoren uit de ruimtelijke en biologische omgeving, de sociale omgeving, de fysieke en chemische omgeving en leefstijlfactoren (Figuur 2).¹ Het interne exposoom omvat alle stoffen in het lichaam. Dit zijn lichaamsvreemde stoffen afkomstig uit de externe omgeving, voedingsstoffen en afbraakproducten daarvan, en stoffen die worden gevormd in het lichaam zelf, bijvoorbeeld bij hormonale processen en afweerreacties op infecties.¹¹

Het onderscheid tussen aangeboren en verworven factoren dat traditioneel werd gemaakt is inmiddels vervaagd door kennis over interacties tussen omgevingsfactoren en het genoom. Via zogenaamde epigenetische mechanismen kunnen omgevingsfactoren invloed hebben op genexpressie (Figuur 1).¹⁰ Daarmee is ook het veld van de epigenetica onderdeel van het exposoomonderzoek.⁷

Het externe exposoom omvat alle omgevingsfactoren, en het interne exposoom alle stoffen in het lichaam



Figuur 2 Het concept exposoom met externe en de interne invloeden

2.2 Verschil met traditioneel onderzoek

Het verschil tussen exposoomonderzoek en bestaande soorten van observationeel onderzoek, zoals traditionele biomonitoring of epidemiologisch onderzoek, is dat bij exposoomonderzoek gestreefd wordt naar een integrale benadering van blootstellingen die potentieel relevant zijn voor de gezondheid.⁷ Dit is geen volledig nieuwe benadering. Al langer wordt in onderzoek en diverse toepassingen daarvan gericht op het completer in kaart brengen van omgevingsfactoren om meer recht te doen aan de werkelijke blootstellingen. Er zijn hiervan diverse voorbeelden: het spreken in termen van voedingsmiddelen in plaats van individuele nutriënten in de Richtlijnen goede voeding, het gebruik van risico-scores door huisartsen in cardiovasculair risicomanagement en het gebruik van modellen die effecten van sociale aspecten en culturele achtergronden op de gezondheid meewegen zoals dat van Dahlgren en Whitehead.¹²⁻¹⁴ Dit gebeurt echter vaak binnen een specifiek domein. De exposoombenadering is daarentegen in essentie domeinoverstijgend. Het kan daarbij gaan om externe of interne factoren, om bekende en onbekende blootstellingen, en om combinaties van blootstellingen die ongewenst zijn vanwege stapeling of interacties met elkaar.¹⁵

In het onderzoeksveld worden nieuwe statistische benaderingen ontwikkeld voor de integrale analyse van vele factoren. Dit geeft de mogelijkheid om de gezondheidseffecten van tot nu toe onbekende blootstellingen en van combinaties van meerdere blootstellingen te

onderzoeken. Dit is vooral relevant voor de preventie van chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, kanker, luchtwegaandoeningen en mentale aandoeningen die meerdere oorzaken hebben en die bovendien nog grotendeels onbegrepen zijn. Een kracht van de exposoombenadering daarbij is het in kaart brengen van de metabole route die externe factoren, via de stofwisseling, afleggen naar interne concentraties, de reactie van het lichaam daarop en vroege indicatoren van ziekte.¹⁶ Hiermee kunnen nieuwe werkingsmechanismes van ziekte worden ontdekt die aangrijpingspunten kunnen zijn voor preventie en nieuwe behandelingsmogelijkheden. Binnen het exposoomonderzoek wordt daarnaast gestreefd naar het identificeren van potentiële gevoelige groepen, het bepalen van de gevoeligheid in bepaalde levensfasen en het traceren van meetbare indicatoren in het lichaam (biomarkers) waarmee gezondheidseffecten vroeg opgespoord kunnen worden. Dit gebeurt overigens ook bij de traditionele onderzoeksbenadering.

2.3 Onderzoeksmethoden

2.3.1 De exposoombenadering

Wetenschappers erkennen dat het in kaart brengen van het exposoom een immense uitdaging is.² Er zijn immers veel verschillende omgevingsfactoren die bovendien aan veranderingen onderhevig zijn. Traditionele epidemiologische studies richten zich meestal slechts op een fractie van de humane blootstellingen. Het is dan ook onhaalbaar om het volledige exposoom in kaart te brengen, met alle blootstellingen op elk moment



gedurende het leven en alle interacties daartussen. De ambitie om blootstellingen integraler te benaderen, ook door gebruik van nieuwe meetmethodes en analysetechnieken, is wel haalbaar via de exposoombenadering.¹⁷ Voor deze ambitie zijn een aantal routes denkbaar.

Sommige wetenschappers gaan ervan uit dat bij het in kaart brengen van het exposoom de interne blootstellingen leidend moeten zijn.^{11,18} Dit komt voort uit de gedachte dat de chemische omgeving in het lichaam voor de gezondheid het relevantst is.^{10,11,19} Verder reflecteren interne blootstellingsdata de som van de blootstellingen uit diverse externe bronnen zoals lucht, water, voeding en straling en interne processen zoals metabolisme, ontsteking en stress. Ook maken ze stapeling van, en interacties tussen blootstellingen zichtbaar.¹⁸ Stress kan bijvoorbeeld de effecten van sommige blootstellingen verergeren.¹⁸ Voor de relevante interne blootstellingen zou vervolgens nader uitgezocht kunnen worden wat de externe bronnen zijn.¹⁸

Andere wetenschappers propageren een meer geïntegreerde werkwijze waarbij gestreefd wordt naar het combineren van alle beschikbare blootstellingsdata; zowel interne als externe factoren.²⁰ Zij wijzen op de beperkingen bij het meten van interne blootstellingen, zoals de lage reproduceerbaarheid, de kosten en het feit dat deze metingen belastend zijn voor deelnemers.²⁰ Bovendien zijn niet voor alle blootstellingen biomarkers beschikbaar. Blootstelling aan geluid is bijvoorbeeld niet

in het lichaam te meten aan de hand van een biomarker.²¹ Dit maakt het noodzakelijk om zowel interne als externe gegevens te genereren en te investeren in het routinematig verzamelen van gegevens over blootstellingen via bijvoorbeeld sensoren.^{20,21}

Verschillende onderzoekers wijzen erop dat de gevoelige en kritische periodes vroeg in het leven ook relevant zijn voor het exposoomonderzoek.^{11,22} Deze periodes zijn relatief kort, maar blootstelling aan omgevingsfactoren in die periodes kan grote gevolgen hebben voor de gezondheid op latere leeftijd.²³

2.3.2 Het interne exposoom meten

Het interne exposoom reflecteert de som van de externe factoren en de reactie van het lichaam daarop (biologische respons). Het kan worden gemeten via biomonitoring, waarbij de aanwezigheid van chemische stoffen in urine, bloed, haren of lichaamsweefsel wordt bepaald. Bij de traditionele biomonitoringmethodes wordt vanwege de praktische haalbaarheid alleen een aantal vooraf geselecteerde stoffen gemeten, zogeheten *targeted* analyses.

Studies waarbij ongericht (*non-targeted*) grote hoeveelheden stoffen in bloed worden gemeten worden wel *Exposome Wide Association Studies* (EWAS) genoemd.²⁴ Voor *non-targeted* screening ten behoeve van de integrale karakterisering van blootstellingen is massaspectrometrie met



hoge resolutie volgens wetenschappers onmisbaar.^{25,26} Het wordt de centrale techniek genoemd om het humane interne exposoom in kaart te brengen.^{15,25,26} Massaspectrometrie met hoge resolutie is een analytische methode waarbij niet alleen bekende (*targeted*), deels bekende (*suspect*), maar ook onbekende (*non-targeted*) lichaamsvreemde en lichaamseigen stoffen kunnen worden gedetecteerd.²⁷ Het is mogelijk om hiermee grote hoeveelheden stoffen in een relatief kleine hoeveelheid lichaamsmateriaal tegelijkertijd te detecteren. De massaspectrometrie met hoge resolutie is volop in ontwikkeling (zie kader). Er wordt gewerkt aan standaardisering en automatisering van werkprocessen.^{26,28} Daarom wordt deze voorlopig naast traditionele biomonitoringmethodes toegepast.¹⁵

Een beperking bij biomonitoring is dat er, hoe weinig ook, lichaamsmateriaal voor nodig is. Het verzamelen hiervan kost tijd en geld en er is toestemming nodig van deelnemers. Afvalwatermetingen zijn een indirecte manier om interne blootstellingen te meten op populatieniveau.²⁹

Afvalwaterepidemiologie wordt op sommige plaatsen toegepast voor het monitoren van trends in het gebruik van lichaamsvreemde stoffen zoals drugs en medicijnen,³⁰ maar ook voor analyse van de verspreiding van infectieziekten zoals polio en COVID-19-virusdeeltjes.³¹

Naar uitgebreidere toepassingen van afvalwaterepidemiologie zoals het monitoren van biomarkers van gezondheid wordt momenteel onderzoek gedaan.^{30,32} Afvalwaterepidemiologie is vanwege het populatieniveau

waarop gemeten wordt minder geschikt voor het onderzoek naar de relatie tussen blootstelling en gezondheid op individueel niveau.



Massaspectrometrie: de uitdagingen

Er is een aantal uitdagingen beschreven bij *suspect and non-targeted screening* via massaspectrometrie met hoge resolutie.^{26,27} De eerste is de grote diversiteit aan eigenschappen van stoffen waardoor niet alle stoffen in een enkele analyse zichtbaar worden. Per analyse moet vaak het substraat voorbehandeld worden om daarmee stoffen met specifieke eigenschappen zichtbaar te maken. Dit proces is niet voor alle groepen stoffen hetzelfde. Aan verdere validatie en standaardisatie van deze werkprocessen wordt hard gewerkt.²⁶

De tweede uitdaging is de detectie van lichaamsvreemde stoffen. Deze zijn in aanzienlijk lagere concentraties aanwezig in het lichaam dan voedingsstoffen en stoffen die in het lichaam zelf worden gemaakt.³³ De gevoeligheid van de analysemethoden is inmiddels sterk verbeterd maar dit blijft een aandachtspunt.^{15,26}

De laatste en mogelijk grootste uitdaging is gerelateerd aan het grote voordeel van de methode; het identificeren van onbekende stoffen. De methode detecteert duizenden kenmerken waaronder de massa en chemische eigenschappen van stoffen, maar een groot deel van deze kenmerken zijn niet herleidbaar tot een specifieke chemische stof.^{25,26} Dit deel van de resultaten wordt wel de *dark matter* genoemd.³⁴ Er zijn diverse databases ontwikkeld om deze stoffen te identificeren. Een aantal vroege databases zoals Metlin³⁵, HMDB³⁶ of KEGG databases³⁷ is met name gericht op de identificatie van lichaamseigen stoffen. Recenter zijn er databases bijgekomen die gericht zijn op stoffen van externe bron zoals de Blood Exposome Database³⁸ PubChemLite³⁹ NORMAN⁴⁰ en CECscreen.⁴¹ Het blijft nodig dit identificatieproces verder te ontwikkelen en te standaardiseren en automatiseren.²⁶

2.3.3 Het externe exposoom meten

Het meten van externe omgevingsfactoren is van belang om de mate van blootstelling vanuit verschillende bronnen te bepalen en die bronnen te identificeren. Dit levert aangrijpingspunten op om ongewenste blootstellingen te verminderen.^{11,21} Een aantal technologische ontwikkelingen maakt het mogelijk om deze gedetailleerder dan voorheen in kaart te brengen.^{21,42}

Externe factoren kunnen worden gemeten of gemodelleerd voor een individu of voor een groep mensen (populatie). Gedragsfactoren zoals voedselconsumptie en lichamelijke activiteit, en blootstelling aan consumentenproducten en binnenlucht wordt traditioneel op individueel niveau bepaald, terwijl blootstelling aan luchtvervuiling, temperatuur, geluid, straling, groene ruimte, water en bodemverontreiniging meestal op populatieniveau wordt bepaald.²¹ Traditionele manieren om dergelijke blootstellingen te meten zijn via vragenlijsten en sensoren op vaste plaatsen.²¹ Ontwikkelingen in sensoren, data-verzameling op afstand, geolocatietechnieken, geografische informatiesystemen en verschillende toepassingen op mobiele telefoons kunnen schattingen op populatieniveau verfijnen.²¹ Luchtvervuiling, geluid of temperatuur kunnen inmiddels met draagbare sensoren op individueel niveau worden gemeten.³¹ Blootstelling aan sommige chemische stoffen kan via siliconen polsbandjes met sensoren op individueel niveau worden gemeten.⁴³ Digitale data-verzameling via mobiele telefoons wordt ook uitgebreid



ingezet om gedragsfactoren te meten, zoals lichamelijke activiteit, voedselconsumptie en slaap. Om de verkregen informatie van toegevoegde waarde voor onderzoek te laten zijn is verdere validatie en standaardisatie van deze methodieken nodig.^{44,45}

2.3.4 Data-analyse

Voor de data-analyse van exposoomstudies is meer nodig dan de gebruikelijke analyse-technieken in de epidemiologie. Het onderzoek kan hierbij deels meeliften op ontwikkelingen in de zogenaamde 'big data'. De methoden die hierbij gebruikt worden zijn niet alleen geschikt om grote hoeveelheden gegevens te analyseren, maar ook voor het analyseren van een grote variëteit aan types data.⁸ Met sommige methoden is het mogelijk om het aantal variabelen of dimensies in de analyse te reduceren⁴²; andere analysetechnieken geven de mogelijkheid om rekening te houden met het niveau van de data (individueel of op groepsniveau) of met de aanwezigheid van data die sterk met elkaar samenhangen.¹⁷ Bij het analyseren van grote hoeveelheden data is er een grotere kans op fout-positieve bevindingen. Dit kan deels worden ondervangen door technieken die ontwikkeld zijn in de genetica en die de kans hierop kunnen beperken.^{17,46} Ook zijn er meer geavanceerde technieken in ontwikkeling, zoals *machine learning* of zelflerende computermodellen.^{47,48} In exposoomonderzoek zullen deze technieken nodig zijn, maar de toepassing ervan op diverse types exposoomdata moet nog verder vorm krijgen.^{49 50,51} Geavanceerde data-analysetechnieken bieden bovendien

geen oplossing voor de rol van mogelijke factoren die niet gemeten zijn in het onderzoek. Het kan dan bijvoorbeeld gaan om context-gebonden factoren (culturele of sociale factoren) die niet of onvoldoende meegenomen kunnen worden, omdat deze onbekend of moeilijk meetbaar zijn. Dit kan leiden tot onjuiste interpretatie van resultaten en het kan van invloed zijn op de reproduceerbaarheid van de resultaten. Net als bij ander epidemiologisch onderzoek blijft dit voor exposoomonderzoek een belangrijk aandachtspunt.

Uiteindelijk vraagt het exposoomonderzoek ook om gespecialiseerde analysemethoden waarbij rekening gehouden wordt met de onderlinge afhankelijkheid van blootstellingsgegevens.¹ De blootstelling op een bepaald moment staat niet op zichzelf, maar is immers onderdeel van een metabole route of een interactie met het biologische systeem. Wetenschappers beginnen deze chemische routes als netwerk te onderzoeken.¹ Bij het in kaart brengen van deze netwerken kan gebruik gemaakt worden van bestaande kennis zoals vastgelegd in *adverse outcome pathways* (AOP's). Deze beschrijven biologische routes die relevant zijn voor de gezondheid en lopen van effecten op moleculair niveau, naar effecten op de cel, op het orgaan, op individueel niveau en populatieniveau. Dit toxicologische concept is ontwikkeld voor de risico-beoordeling van chemische stoffen.⁵² Individuele AOP's beschrijven één route naar een gezondheidseffect. In de netwerkbenadering van AOP's worden verschillende AOP's met elkaar verbonden. Dit wordt als de



toekomst gezien en hieraan wordt in diverse onderzoeksprojecten gewerkt.⁵³⁻⁵⁵ De netwerkbenadering maakt dat integratie met het exposoomonderzoek voor de hand ligt.⁵⁶

2.4 Stand van wetenschap

2.4.1 Afgeronde onderzoeken

De eerste onderzoeksprojecten onder de vlag ‘exposoom’ werden kort na een werkconferentie van de Amerikaanse *National Academies* in 2010 gefinancierd. Zo werd in de Verenigde Staten het *Hercules exposome research center* opgericht⁵⁷ en begonnen er in 2013 drie Europese onderzoeksprojecten: *The Human Early-life Exposome* (HELIX)^{58,59}; *Health and Environment-wide Association Studies based on Large population Surveys* (HEALS)⁶⁰; en EXPOsOMICS^{61,62}. In deze projecten zijn belangrijke stappen gezet richting een bredere blootstellingskarakterisering en het harmoniseren van gegevens uit verschillende studiecohorten. Dit heeft geresulteerd in databases die beschikbaar zijn voor toekomstig onderzoek. Ook is er gewerkt aan data-analyse technieken en aan het integreren van het externe en interne exposoom en effecten op geselecteerde domeinen.^{62,63} De projecten laten zien dat het exposoomconcept potentie heeft om nieuwe werkingsmechanismes van blootstelling-effectrelaties te ontdekken.⁶⁴ Dit is relevant omdat het de causaliteit (oorzakelijkheid) van verbanden aannemelijker maakt en daarmee de wetenschappelijke basis van eventuele beleidsmaatregelen kan versterken.⁶² Bovendien zijn er aanzetten gedaan voor onderzoek

naar effecten van meerdere blootstellingen uit diverse domeinen. Zo is binnen HELIX onderzocht in hoeverre voedingsinname gepaard gaat met de aanwezigheid van potentieel schadelijke stoffen, via meting van biomarkers in bloed.⁶⁵ Dit is relevant voor een inschatting van de totale gezondheidseffecten van voeding, en kan aanleiding zijn voor aanpassingen in richtlijnen voor gezonde voeding.

In een literatuurstudie, uitgevoerd in 2019, werd een systematische inventarisatie gedaan van alle tot dan toe gepubliceerde exposoomstudies. Allereerst bleek dat het aantal gepubliceerde reviews en commentaren ruim twee keer groter was dan het aantal originele exposoomstudies. Dit illustreert de grote interesse in het exposoomconcept en de discussie over nut en toepassing van het onderzoek.⁶⁶ Er waren tot dan toe 82 originele exposoomstudies gepubliceerd.⁶⁶ De meeste van deze studies vonden plaats in Europa. In de helft van de gevallen werden hoge resolutie massa spectrometrie technieken toegepast. In alle studies werden blootstellingen uit slechts een beperkt aantal domeinen onderzocht.⁶⁶ Mentale gezondheid bleek ondervertegenwoordigd en blootstellingen als straling en elektronische schermtijd bleken nog niet onderzocht te zijn in exposoomstudies tot dan toe. Volgens de onderzoekers is het nodig om meer types blootstelling te analyseren en de blootstellings- en effectmaten te standaardiseren. Ook zou toekomstig onderzoek zich meer moeten richten op blootstellingen tijdens kritische of gevoelige periodes van het leven.⁶⁶



Een kanttekening bij bovenstaand overzicht van studies is dat de term exposoom niet systematisch wordt gebruikt in de wetenschappelijke literatuur. Er zijn dus studies waarvoor de term exposoom niet gebruikt is, maar die daar wel onder kunnen vallen. Deze zijn echter niet in bovenstaand overzicht van gepubliceerde exposoomstudies opgenomen. Een studie die vaak in dit verband wordt genoemd vanwege de grote schaal is de *Japanese Environment and Children's Study*, gestart in 2011.⁶⁷ In deze studie worden meer dan 100.000 zwangere vrouwen en hun kinderen tot hun 13de levensjaar uitgebreid onderzocht via biomonitoring en het meten van diverse omgevingsblootstellingen. De studie begint momenteel resultaten op te leveren.⁶⁸

2.4.2 Lopende onderzoeken

Na deze initiële projecten is in de Verenigde Staten in 2019 het onderzoeksinstituut de *Exposome Collaborative* aan de Johns Hopkins University opgericht. Daarna is door de *National Institute of Environmental Health Sciences* geïnvesteerd in een infrastructuur om de exposoombenadering toe te passen binnen studies naar de ontwikkeling en gezondheid van kinderen: *The Children's Health Exposure Analysis Resource* (CHEAR) en *Human Health Exposure Analysis Resource* (HHEAR).^{69,70}

Na de eerste drie Europese exposoomprojecten die in 2013 zijn gestart zette de Europese Unie zette in 2020 een groot aantal exposoom-

projecten in gang met financiering uit het Horizon 2020-programma.⁷¹ In dit humane exposoomnetwerk zijn negen onderzoeksprojecten ondergebracht die zich richten op chronische aandoeningen (cardio-metabole ziekten, longaandoeningen, mentale problemen of immuunziekten) en verschillende combinaties van blootstellingen. Aan de universiteit van Antwerpen is het *Exposome center of excellence* opgericht.⁷²

In de projecten van de EU spelen Nederlandse onderzoeksgroepen een grote rol. Daarnaast investeerde de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) in ExposomeNL.⁷³ Dit project is gestart in 2019. Het richt zich niet alleen op het exposoomonderzoek zelf, maar ook op data-analytische, ethische en economische aspecten ervan. Hierbij werken onderzoekers uit de milieu- voeding- en aard- en gezondheidswetenschappen samen met medisch onderzoekers, moleculair biologen, chemici, biostatistici en ethici. In 2021 investeerde NWO in een exposoom-scanfaciliteit in Leiden.⁷⁴ Deze faciliteit is toegankelijk voor alle Nederlandse onderzoekers die exposoomonderzoek willen doen. Exposoomonderzoek is inmiddels ook onderdeel van grote Europese en nationale data-infrastructuren. Op Europees niveau is dit de *European Strategy Forum on Research Infrastructure* (ESFRI). In Nederland financiert de Nationale Roadmap Grootschalige Wetenschappelijke Infrastructuur 2021, een Gefedereerde Nederlandse Cohortinfrastructuur waar exposoomonderzoek deel van gaat uitmaken.



In recent geïnitieerde exposoomprojecten lijkt de nadruk vooral te liggen op de invloed van fysieke omgevingsfactoren en minder op de invloed van de sociale omgeving, voedingsinname en gedrag. Wel richten veel projecten de aandacht op blootstellingen in een gevoelige levensfase, en is er meer aandacht voor mentale gezondheid (beide in de projecten ATHLETE en EQUAL-LIFE).⁷¹ Het aantal wetenschappelijke publicaties onder de vlag ‘exposoom’ is de laatste jaren al in aantal gestegen maar zal gezien de grote hoeveelheid recente initiatieven en onderzoeks-investeringen in de komende jaren nog sterker toenemen.

2.5 Meerwaarde en aandachtspunten

De commissie onderschrijft dat exposoomonderzoek van meerwaarde kan zijn voor het leefomgeving- en gezondheidsbeleid. Gezien de grote ambities van het exposoomonderzoek is het geen verrassing dat ook de uitdagingen voor het onderzoeksveld groot zijn. De uitdagingen liggen op het gebied van interdisciplinair werken, de omgang met grote hoeveelheden data en het prioriteren van onderzoeksvragen. Deze worden grotendeels ook door de onderzoekers zelf onderkend (verslag werkconferentie op www.gezondheidsraad.nl).

2.5.1 Meerwaarde

De commissie ziet de meerwaarde van het exposoomonderzoek vooral in de domeinoverstijgende aanpak. Gezondheidsrisico's ontstaan als gevolg van blootstelling aan factoren uit diverse domeinen. De mens wordt

onafgebroken blootgesteld aan een enorme diversiteit aan omgevingsinvloeden. Vanuit gezondheidsperspectief is een domeinoverstijgende onderzoeks-aanpak dus essentieel. Een dergelijke aanpak maakt het mogelijk om het relatieve belang van risicofactoren te wegen, relevante combinaties van blootstellingen op het spoor te komen en eventueel interacties tussen factoren te identificeren. Het domeinoverstijgende denken is hierin belangrijker dan het streven naar het zo volledig mogelijk in kaart brengen van het exposoom. Er moet dus niet alleen naar fysieke factoren en milieufactoren gekeken worden, maar ook naar voeding, leefstijl en sociale omgeving. Ook de aandacht voor het detecteren van nieuwe, tot nu toe onbekende blootstellingen ziet de commissie als een meerwaarde ten opzichte van traditioneel onderzoek.

2.5.2 Interdisciplinair werken

Een uitdaging waar onderzoekers uit lopende projecten op wijzen is de samenwerking tussen wetenschappers uit verschillende disciplines. Die samenwerking is van groot belang voor de integrale benadering in het onderzoek, maar in de praktijk blijkt dit niet vanzelfsprekend. De wetenschap is sterk georganiseerd binnen disciplines, met eigen opleidingen, terminologie en waarderingen. Het kost tijd en moeite om elkaars ‘taal’ en onderzoeks-aanpak te leren begrijpen en op elkaar af te stemmen. Om bruggen te kunnen slaan tussen verschillende wetenschappelijke disciplines is visie nodig en ingrijpende veranderingen op het gebied van de organisatie van onderzoeksinstituten, opleidingen en



netwerken.⁷⁵ In het wetenschappelijke veld zou meer erkenning moeten komen voor de interdisciplinaire vormen van wetenschap bijvoorbeeld via interdisciplinaire wetenschappelijke tijdschriften⁷⁵, zoals het in 2021 opgerichte wetenschappelijke tijdschrift *Exposome*.⁷⁶

2.5.3 Omgang met grote hoeveelheden data

Het verzamelen van grote hoeveelheden persoonsgebonden gegevens vraagt om een verantwoording van het verzamelen daarvan en om een zorgvuldige omgang met de data. Informatieplicht, toestemming van de deelnemer, en eigenaarschap en privacy van de data moeten geborgd zijn. Bij het gebruik van de data moet bovendien gewaarborgd zijn dat stigmatisering op basis van deze data voorkomen wordt. Terecht pleiten ethici ervoor om de ethische overwegingen vanaf de opzet van exposoomonderzoek mee te nemen.⁷⁷

De data-analysemethoden die nodig zijn voor analyse van grote hoeveelheden complexe data dragen eraan bij dat de herkomst van resultaten minder of slechts indirect inzichtelijk is. Vooral over de toepassing van zelflerende data-analysetechnieken leven zorgen, zoals gebrek aan inzicht in data en resultaten waardoor de expert buiten spel zou komen te staan. De vraag is wat dit uiteindelijk doet met het vertrouwen van beleidsmakers en de maatschappij in de resultaten.⁷⁸ Deze zorgen zijn niet specifiek voor het exposoomonderzoek, maar zijn al langer onderwerp van gesprek in het kader van toepassingen van *big data* en

kunstmatige intelligentie.⁷⁹⁻⁸² De commissie vindt het betrekken van kennis uit aanpalende wetenschappelijke domeinen zoals de kunstmatige intelligentie, *risk governance* en innovatiewetenschappen van belang bij het doordenken van de omgang met grote hoeveelheden persoonsgebonden data.

2.5.4 Prioriteren

Exposoomonderzoek geeft een veelheid aan mogelijkheden voor te onderzoeken blootstellingsfactoren, de interacties daartussen en ziekte-uitkomsten. Het is volgens de commissie niet haalbaar, maar ook niet zinvol, om te streven naar het volledig in kaart brengen van het exposoom en de relaties met gezondheid. Het lijkt de commissie nodig om prioriteiten te stellen. Diverse strategieën kunnen daarbij behulpzaam zijn. Deskundigen wijzen op onderzoek naar gevoelige periodes in de levensloop en de keuze voor aandoeningen met de grootste bijdrage aan de ziektelast (verslag werkconferentie op www.gezondheidsraad.nl). Om biologisch relevante blootstellingsfactoren te identificeren zou het interne exposoom leidend kunnen zijn.¹¹ De commissie voegt hieraan toe dat de aspecten waarin exposoomonderzoek zich onderscheidt van traditioneel onderzoek; het domeinoverstijgende en de zoektocht naar nieuwe relevante blootstellingen en blootstellingcombinaties, richtinggevend zouden moeten zijn bij prioritering.



03 huidig beleid



Exposoomonderzoek is relevant voor alle beleidsdomeinen die gaan over de inrichting van de leefomgeving en over de gezondheid. Hierbij is een groot aantal Europese agentschappen, nationale ministeries en instanties, en regionale diensten betrokken. De beleidsdomeinen van de gezondheidsbevordering en van de regulering van milieufactoren opereren hierin grotendeels apart van elkaar. De regulering van milieufactoren zoals chemische stoffen, straling en geluid is op dit moment sterk gericht op de regulatie van afzonderlijke factoren. Dat maakt een integrale benadering ingewikkeld. Voor het bevorderen van gezond gedrag worden omgevingsfactoren wel steeds integraler benaderd en wordt er meer samengewerkt tussen verschillende beleidsterreinen. Het exposoomonderzoek kan beleidsambities voor meer integraliteit ondersteunen.

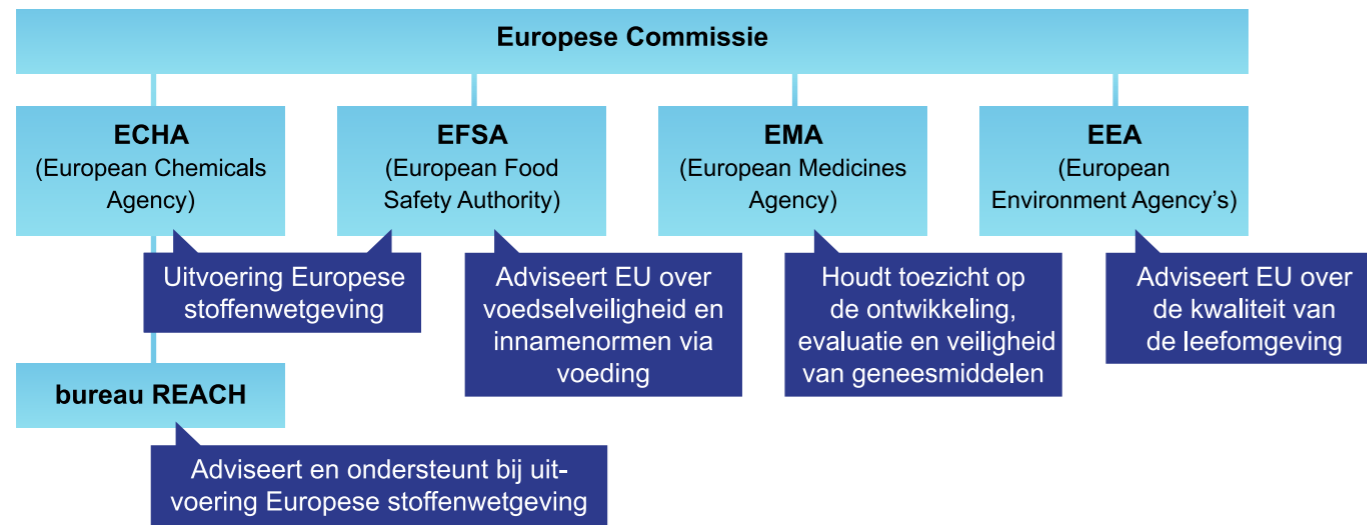
3.1 Milieufactoren

Om de risico's van verschillende milieufactoren op de gezondheid te beperken, zijn er wetten en regels vastgelegd over de blootstelling daaraan, zowel op Europees als op nationaal niveau. De instanties die betrokken zijn bij wet- en regelgeving en beleid op het gebied van chemische stoffen, staan weergegeven in figuur 3. De fragmentatie van beleid en wet- en regelgeving over die instanties maakt een integrale aanpak van milieufactoren ingewikkeld.



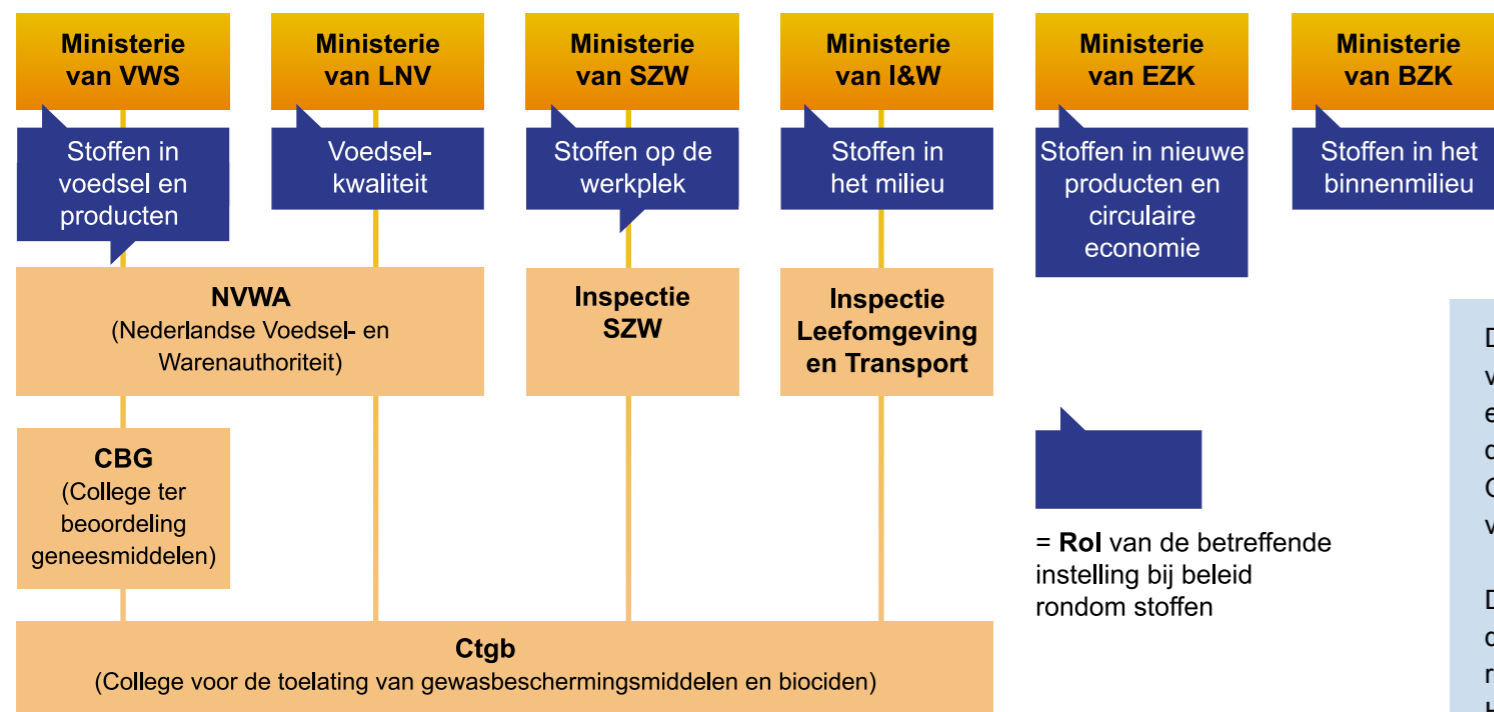
Bij wet- en regelgeving en beleid rondom stoffen zijn veel instellingen beleidsverantwoordelijk

Europa



Chemische stoffen vallen onder Europese wetgeving die is vastgelegd in de REACH-verordening (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals*). Op basis van hiervan moeten chemische stoffen die vanaf een bepaalde hoeveelheid geproduceerd en geïmporteerd worden binnen de Europese Unie worden geregistreerd. Het *European Chemicals Agency* (ECHA) ziet toe op de REACH-verordening en kan beperkingen in het gebruik of een verbod opleggen. Voor de specifieke stofgroepen gewasbeschermingsmiddelen, biociden en geneesmiddelen geldt een toelatingsbeleid. Deze stoffen kunnen alleen op de markt komen als ze zijn beoordeeld en toegelaten door een daarvoor ingestelde instantie. Dit zijn in Nederland het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Daarnaast worden er in Nederland en de meeste Europese landen grenswaarden voor blootstellingen aan gevaarlijke stoffen op de werkplek afgeleid en wettelijk vastgelegd. In Nederland zijn werkgevers volgens de Arbowet verplicht om maatregelen te nemen om onder de grenswaarde te blijven.

Nederland - nationaal



Nederland - regionaal



De veiligheid van de consument is in belangrijke mate geregeld via de warenwet die van toepassing is op consumentenproducten en voeding. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) ziet erop toe dat producenten, importeurs en handelaren de wetgeving op het gebied van product- en voedselveiligheid naleven. Ook kan de NVWA maatregelen nemen als er onaanvaardbare risico's zijn voor de volksgezondheid.

De regelgeving over de fysieke leefomgeving gaat vallen onder de Omgevingswet, die naar verwachting 1 juli 2022 in werking treedt. De bedoeling van die wet is de regels voor ruimtelijke ontwikkeling te vereenvoudigen en samen te voegen. Hij beschrijft wettelijke normen, limieten en streefwaarden voor milieufactoren zoals luchtverontreiniging en geluid.⁸³

Figuur 3 Beleidsverantwoordelijke instellingen bij beleid en wet- en regelgeving rondom stoffen



3.1.1 Stof per stof

De wet- en regelgeving rondom milieufactoren is zo ingericht dat het individuele schadelijke stoffen en bronnen daarvan kan identificeren.

Deze aanpak heeft bijgedragen aan een verbetering van de leefomgeving in de laatste decennia door beleidsinstrumenten in te zetten zoals het stellen van normen voor individuele milieufactoren.⁸³ Ook de registratie en beoordeling van stoffen binnen de REACH-verordening en de toelating van gewasbeschermingsmiddelen, biociden en geneesmiddelen gebeurt per individuele stof of middel.

Stoffen komen meestal niet op zichzelf maar vaak in mengsels voor.

Bij toepassingen bijvoorbeeld in een productieproces kunnen bovendien nieuwe stoffen ontstaan en vrijkomen. In veel gevallen is er dus sprake van gelijktijdige, gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen.

De effecten van combinaties van blootstellingen aan stoffen worden in het huidige systeem alleen in specifieke gevallen meegewogen. Dat gebeurt echter niet op een consistente manier.⁸⁴ Onder de REACH-verordening wordt gekeken naar effecten van mengsels als deze als zodanig op de markt worden gebracht, bijvoorbeeld in één product. Bij gewasbeschermingsmiddelen wordt alleen gekeken naar gecombineerde blootstellingen als verschillende werkzame stoffen samen in een middel zitten.⁸⁵ Wat momenteel ontbreekt in de regelgeving is een weging van risico's van onbedoelde combinaties van gelijktijdige blootstellingen uit verschillende bronnen.⁸⁶ In de duurzaamheidsstrategie van de Europese

Unie is specifiek aandacht voor de effecten van combinaties, waaronder ook onbedoelde combinaties, van verschillende chemische stoffen in de risicobeoordeling.³

De kennis die nodig is voor het vaststellen van normen en het schatten van gevaren en risico's van milieufactoren is nooit volledig. De agentschappen die de risico's schatten moeten dat doen op basis van het onderzoek dat ze tot hun beschikking hebben. De industrie is verantwoordelijk voor het registreren van een stof en voor het samenstellen van een dossier. Het agentschap ECHA beoordeelt die dossiers. Het hele proces vraagt veel wetenschappelijk onderzoek, tijd en middelen. Slechts een klein deel van de geregisteerde stoffen kan worden beoordeeld op risico's, omdat het praktisch niet haalbaar is de dossiers van alle nieuwe stoffen te controleren. Als er een nieuwe toepassing wordt gevonden voor een stof kan dit weer nieuwe risico's met zich meebrengen die aanvankelijk onbekend zijn.⁸³ Bij deze stof-per-stofaanpak is het voor de industrie mogelijk om te anticiperen op een dreigende beperking, door over te stappen op een vergelijkbare stof die nog niet is beperkt in gebruik. Vaak heeft de alternatieve stof vergelijkbare eigenschappen en daarmee mogelijk ook vergelijkbare schadelijke effecten. Zo zijn er zorgen over de vervanging van bisphenol A door alternatieve bisphenolen.⁸⁷ ECHA past daarom bij de beoordeling vaker een groepsbenadering op stoffen toe.³ Zo gaat de restrictie voor het gebruik van poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS) voor alle PFAS-verbindingen gelden.



3.1.2 Via één route

In de dagelijkse realiteit worden mensen op diverse manieren blootgesteld aan dezelfde omgevingsfactor. Stoffen en andere leefomgevingsfactoren komen uit verschillende bronnen en via meerdere routes. Stoffen die op verschillende manieren gebruikt worden kunnen dus tegelijk onder verschillende wettelijke kaders vallen. Deze wettelijke kaders worden apart van elkaar toegepast. Er wordt daarbij in vrijwel geen enkel geval rekening gehouden met blootstelling aan dezelfde stof via verschillende routes.^{84,86} Bij de risicobeoordeling wordt uitgegaan van één blootstellingsroute en geen andere bronnen van blootstelling.^{88,89} Bij normen voor blootstellingen op de werkplek wordt bijvoorbeeld geen rekening gehouden met blootstellingen aan dezelfde stof in de privé-omgeving. En bij de risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen wordt er geen rekening mee gehouden dat mensen op verschillende manieren met dezelfde werkzame stof in contact kunnen komen: via de voeding, als omstander of omwonende, beroepsmatig of bij particuliere toepassing.⁸⁵ Alleen in een aantal specifieke gevallen wordt er in de risicobeoordeling rekening gehouden met geaggregeerde blootstelling. Het gaat dan om wetgeving voor voedselcontactmaterialen en cosmetica en om normen voor drinkwater.⁸⁶ Om de fragmentatie van wet- en regelgeving te verminderen is als onderdeel van de *Chemicals Strategy for Sustainability* de aanpak ‘one substance one assessment’ voorgesteld, waarin gestreefd wordt naar meer harmonisatie in de risicobeoordeling van chemische stoffen.³

3.2 Gezond gedrag

Het stimuleren van gezond gedrag via beleidsmaatregelen wordt gezondheidsbevordering genoemd. Met gezondheidsbevordering wordt niet alleen het voorkomen van ziektes en de bijkomende beperkingen nagestreefd maar wordt een positieve gezondheid beoogd. Bij positieve gezondheid ligt de nadruk op veerkracht, vitaliteit en welbevinden en is er meer aandacht voor mentale gezondheid.⁹⁰

Gedrag werd traditioneel beschouwd als een individuele keuze. Gezondheidsbevordering was dan ook lange tijd voornamelijk gericht op het voorlichten van de burger, maar de inzichten hierover zijn inmiddels veranderd. De omgeving speelt een belangrijke rol om gedragsverandering te bereiken. Effectieve gezondheidsbevordering bestaat uit een combinatie van maatregelen, zoals voorlichting, voorzieningen en regelgeving.⁹¹ Het vraagt daarmee om een integrale aanpak van leefomgeving, sociale en individuele factoren; exposoom resultaten kunnen deze integrale aanpak ondersteunen. In het huidige landelijke beleid is nadrukkelijk aandacht voor de rol van de fysieke en sociale leefomgeving bij het stimuleren van gezond gedrag.^{90,92,93} Zo is er nationale wet- en regelgeving op het gebied van roken en alcohol. Dat zet sterk in op de inrichting van de leefomgeving waarin roken en alcohol drinken minder aantrekkelijk worden gemaakt.⁹² Ook zijn er interdepartementale structuren zoals het programma ‘Gezonde groene



leefomgeving' en de stuurgroep 'Impact op gezondheid' waarin een integrale aanpak van de leefomgeving wordt beoogd.

De Wet publieke gezondheid bepaalt dat gemeenten verantwoordelijk zijn voor lokaal gezondheidsbeleid, zoals de uitvoering van preventieprogramma's en gezondheidsbevordering. Gemeenten zijn verplicht om een GGD in te stellen voor een aantal publieke gezondheidstaken. GGD'en hanteren kernwaarden voor een gezonde leefomgeving in hun beleid.⁹⁴ De GGD adviseert gemeenten bovendien over gezondheidsbevordering bij het implementeren van de Omgevingswet en het maken van een omgevingsvisie.⁹⁵ In lokale projecten zoals de Gezonde Wijk-aanpak, Gezondeschool.nl en Gezondekinderopvang.nl wordt ingezet op meerdere leefomgevingsfactoren zoals bijvoorbeeld op een goede infrastructuur voor fietsers, een groene omgeving en een gezond voedselaanbod op scholen. Ook hier kunnen resultaten uit exposoomonderzoek een integrale aanpak ondersteunen.



04 aansluiting op beleid



Het exposoomonderzoek is relatief jong en volop in ontwikkeling. Dit maakt dat het onderzoek nog niet veel heeft kunnen bijdragen aan grote beleidsrelevante vraagstukken. De samenwerking tussen wetenschap en beleid op het gebied van exposoom is tot nu toe beperkt. De exposoombenadering is echter relevant voor veel beleidsterreinen en heeft de potentie om tegemoet te komen aan grote vraagstukken zoals gezondheidsverschillen en de effecten van de snel veranderende leefomgeving. Aandachtspunten bij beleidstoepassingen liggen op het gebied van redeneerregels bij weging van onderzoeksresultaten, omgang met onzekere resultaten en de organisatie van beleid.

4.1 Huidige samenwerking

Het exposoomonderzoek is nog relatief jong. Voor voorbeelden van succesvolle beleidstoepassingen is het daarom nog vroeg. Wel wordt er in diverse onderzoeksprogramma's de samenwerking met beleid gezocht: in Europese projecten en in Nederlandse *living labs*. Een voorbeeld van een programma dat al wel tot beleidstoepassingen heeft geleid is het Vlaamse biomonitoringsprogramma.

4.1.1 Europese onderzoeksprojecten

Bij de door Europa gefinancierde onderzoeksprojecten is het gebruikelijk dat er een werkgroep wordt aangesteld om de resultaten te verspreiden en beleidsmakers erbij te betrekken. In de afzonderlijke studies wordt momenteel dan ook met beleidsmakers en andere belanghebbenden

gesproken over relevante vraagstellingen. Over het geheel van de negen projecten van het Europese Humane-exposoomnetwerk is een dergelijke werkgroep er niet. Wel wordt er in dit netwerk momenteel gesproken over de noodzaak van het maken van de vertaalslag van wetenschap naar beleid.⁹⁶

In het toekomstige Europese onderzoeksprogramma *Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals* (PARC) zal biomonitoring- en exposoomonderzoek een plek krijgen.⁹⁷ Dit programma is opgezet om bij te dragen aan het realiseren van de *Europese Chemicals Strategy for Sustainability* en *Zero pollution Strategy*. Het doel van PARC is om de nationale beleidsinstanties die risicobeoordeling van stoffen uitvoeren te ondersteunen met nieuwe data en kennis voor het beoordelen van bestaande, nieuwe en opkomende stoffen. In het project wordt beoogd de samenwerking tussen onderzoek en de agentschappen die de risico-beoordeling uitvoeren te versterken. PARC zal naar verwachting in 2022 van start gaan.

4.1.2 Living labs in Nederland

De samenwerking tussen exposoomonderzoek en beleid lijkt in Nederland vooral gestalte te krijgen in zogenaamde *living labs*. In Nederland is dit type onderzoek in de laatste jaren snel opgekomen. In een *living lab* experimenteren kennisinstellingen, bedrijven, overheden en/of burgers gezamenlijk met oplossingen voor maatschappelijke vraagstukken.⁹⁸



De experimenteerruimte in een living lab is een levensechte omgeving zoals bijvoorbeeld een stadswijk. In *living labs* wordt vaak gebruik gemaakt van digitale technologie, er werken meerdere kennisdisciplines samen en er is, afhankelijk van de aard van het onderzoek, aandacht voor de rol van gedrag, beleid en economische aspecten.⁹⁸ Deze aanpak sluit goed aan bij de ambities van exposoomonderzoek om realistische combinaties van blootstellingen gedurende het leven in kaart te brengen. De eerste resultaten van deze *living-lab* studies naar omgevingsfactoren in Nederland zijn echter nog beperkt tot blootstellingsmetingen in één domein. Het project ‘snuffelfiets’ van de Universiteit Utrecht bijvoorbeeld. Hierin genereerden inwoners van de stad Utrecht en omgeving zelf luchtkwaliteitsdata via sensoren op hun fiets wat een gedetailleerd inzicht in de concentraties fijnstof in de stad geeft.⁹⁹ Er zijn plannen om dit project uit te breiden met temperatuursensoren.⁹⁹ Een ander *living lab* betreft de volledige nieuwe wijk Cartesius in Utrecht, waarvan de bouw in 2021 is gestart. Hier wordt integraler naar omgevingsfactoren gekeken en wordt een gezonde leefomgeving nagestreefd.¹⁰⁰ Projectontwikkelaars, bouwende partijen, gemeente, bewoners en exposoomonderzoekers zijn betrokken bij deze doelstelling. Kennis over luchtvervuiling en geluid worden meegenomen in het ontwerp van de wijk. In de toekomst willen de onderzoekers nagaan wat de bijdrage is van diverse omgevingsfactoren zoals groene ruimte, sociale cohesie en de voedselomgeving aan de gezondheid.

Met het genereren van praktijkgerichte kennis is in Nederland veel ervaring opgedaan in zogenaamde ‘academische werkplaatsen’. Dit zijn kennisinfrastructuren waarin beleidsmakers, onderzoekers en praktijkorganisaties samenwerken op het gebied van publieke gezondheid. Anders dan bij *living labs* is burgerparticipatie geen expliciet onderdeel van onderzoek in een academische werkplaats. Wel zijn de samenwerking tussen wetenschap en beleid en de praktijkgerichte onderzoeksopzet aspecten die net als bij *living labs* goed aansluiten bij de benadering van exposoomonderzoek. Een aandachtspunt bij praktijkgericht onderzoek zoals op de academische werkplaatsen en in *living labs* is dat het vaak projecten in een specifieke lokale context betreft. Om de samenleving als geheel daarvan te kunnen laten profiteren is meer nodig.¹⁰¹ De vertaalslag naar andere contexten vraagt om een vervolgtrajec waarbij naast technische aspecten aandacht nodig is voor de economische, juridische en sociaal-culturele aspecten.¹⁰¹ Verder vraagt burgerparticipatie, in *living labs* of in ander onderzoek, veel inspanning van betrokkenen. Speciale aandacht voor participatie van lager sociaaleconomische groepen is hierbij nodig.^{102,103}

4.1.3 Het Vlaamse humane biomonitoringsprogramma

Het Vlaamse humane biomonitoringsprogramma is een programma dat een lange geschiedenis kent waarin wetenschap en beleid gezamenlijk optrekken (<https://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/humane-biomonitoring>). Dit programma beoogt om via biomonitoring vroegtijdig



signalen op te pikken van effecten op de gezondheid. Dit programma betreft alle partners in het veld bij het onderzoek, van de opzet van de studie tot aan de beleidsvertaling. Voorbeelden van betrokken partijen zijn milieu- en gezondheidsorganisaties, beleidsmakers en burgers.

De gegevens van het programma worden gebruikt om beleid voor te bereiden en om de beleidsmaatregelen te monitoren en evalueren.¹⁰⁴

Het programma heeft inmiddels geresulteerd in verschillende beleids-toepassingen zoals de actieplannen astma in stedelijke gebieden en gechloreerde verbindingen in landelijke regio's.¹⁰⁵ Samen optrekken in een dergelijk programma is vruchtbaar gebleken maar vraagt veel inspanning van alle betrokkenen. Als belangrijkste kenmerken van een succesvol programma noemen betrokkenen: flexibele procedures, duidelijke definitie van betrokkenheid van belanghebbenden, open communicatie van resultaten en focus op concrete oplossingen (verslag werkconferentie op www.gezondheidsraad.nl). De laatste jaren zijn in dit programma elementen van de exposoombenadering opgenomen, zoals de *suspect and non-targeted screening*. De meerwaarde hiervan zal de komende jaren moeten blijken.

4.2 Relevantie voor beleid

4.2.1 Snel veranderende leefomgeving

De leefomgeving verandert voortdurend en dit levert steeds nieuwe (combinaties van) blootstellingen op. Momenteel spelen innovaties en klimaatverandering hierin een belangrijke rol. De problematiek van

nieuwe risico's zal de komende jaren eerder vergroten dan verminderen. Exposoomonderzoek kan een bijdrage leveren aan het identificeren van nieuwe (combinaties van) blootstellingen en de gezondheidseffecten daarvan.

Klimaatverandering heeft een grote invloed op veel factoren van onze leefomgeving en daarmee op onze gezondheid.^{106,107} Het gaat daarbij om zowel directe effecten (toename in hittestress, allergieën en infecties) als indirecte effecten (aanpassen van stedelijke omgevingen aan hitte en het verminderd gebruik van fossiele brandstoffen).¹⁰⁸ Van bepaalde veranderingen in de leefomgeving zijn de gezondheidsgevolgen bovendien nog onduidelijk. Te denken valt aan een toenemend gebruik van elektrische apparaten en daarmee samenhangend, een toename in elektromagnetische velden, trillingen en geluid.¹⁰⁸

Het tempo van innovaties ligt hoog. De samenstelling van producten wordt gewijzigd, stoffen worden toegepast in nieuwe producten, en nieuwe stoffen worden ontwikkeld. Niet alleen de totale productie van chemische stoffen neemt wereldwijd toe, ook het aantal stoffen neemt toe.⁸⁴ Hiermee verandert de blootstelling aan chemische stoffen voortdurend. De Raad voor de Leefomgeving en Infrastructuur concludeerde in 2020 dat het huidige beleid voor het veilig omgaan met chemische stoffen niet meer toereikend is om de ontwikkelingen van vandaag de dag te beteugelen.⁸⁴ Dit kan uiteindelijk leiden tot meer incidenten waarbij ongewenste stoffen



worden aangetroffen in mens, dier of milieu.⁸⁴ Het gaat dan over vervuiling rondom industriegebieden of juist om een bredere verspreiding van stoffen zoals microplastics of gewasbeschermingsmiddelen in de natuur. De Raad voor de Leefomgeving pleitte daarom voor beleid waarin beter geanticipeerd wordt op onbekende risico's van stoffen, onder andere via een monitoringprogramma.⁸⁴ Nederland kende in het verleden het Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu waarmee trends in blootstelling aan chemische stoffen in beeld gebracht werden.

De Gezondheidsraad heeft eerder gepleit voor het opzetten van alternatieven voor dit monitoringsprogramma waarin een breder pallet aan biomarkers meegenomen wordt.¹⁰⁹ Exposoomonderzoekstechnieken zoals gedetailleerde netwerken van sensoren, of *suspect and non-targeted screening* kunnen instrumenteel zijn bij het vormgeven van een dergelijk monitoringsprogramma.

4.2.2 Toenemende gezondheidsverschillen

Ongewenste omgevingsinvloeden blijken te clusteren wat leidt tot gezondheidsverschillen in Nederland. De gezondheidsverschillen tussen groepen zijn de laatste jaren ondanks een verbetering van de gemiddelde volksgezondheid in Nederland sinds de jaren tachtig, niet afgenomen en op sommige punten zelfs toegenomen.¹¹⁰ Gezondheidsverschillen in Nederland hangen in sterke mate samen met verschillen in leefstijl en sociaal-economische factoren. De verschillen in gezonde levensverwachting tussen buurten kunnen oplopen tot bijna 11 jaar.¹¹¹

De levensverwachting is het laagst in stadscentra met een hoge bevolkingsdichtheid en lage inkomens. Fysieke en psychische gezondheidsproblemen komen hier vaker voor. De oorzaak hiervan wordt gezocht in een stapeling van ongezonde leefstijl (roken, inactiviteit, ongezonde voeding) en meerdere ongunstige leefomgevingsfactoren (luchtverontreiniging, geluid, minder groen, geringe sociale samenhang, ongezond voedselaanbod en hittestress).¹¹¹

Exposoomonderzoek streeft er naar die stapeling van factoren zichtbaar te maken. Zo kan het bijvoorbeeld zichtbaar worden dat de luchtkwaliteit in combinatie met weinig groen in de omgeving en hinder van geluid tot fysieke of psychische klachten kan leiden, zelfs als de luchtkwaliteit wel aan de norm voldoet. Daarnaast kan exposoomonderzoek kennis genereren over de zogenaamde onderliggende omgevingsfactoren die gedrag beïnvloeden; zoals sociaal-economische factoren of de inrichting van een woonwijk. Uiteindelijk zou dit aangrijpingspunten kunnen bieden om de gezondheidsverschillen als gevolg van stapeling van ongunstige omgevingsfactoren te verminderen en positieve gezondheid te bevorderen.



4.3 Aandachtspunten bij beleidstoepassing

4.3.1 Redeneerregels bij selectie en weging van onderzoeksresultaten

Voor beleidsvorming en voor het nemen van beleidsmaatregelen is een stevige wetenschappelijke onderbouwing van groot belang. In die onderbouwing moet alle relevante kennis samengevat worden. In de verschillende domeinen wordt dit verschillend uitgewerkt in richtlijnen of protocollen. Een aantal principes zijn echter gelijk. Zo wordt eerst beoordeeld of de beschikbare individuele studies relevant en betrouwbaar zijn. Vervolgens wordt gewogen of het geheel aan beschikbaar onderzoek consistent en overtuigend is. Een weging van al het beschikbare onderzoek samen is onder meer nodig om een schatting te maken van de bewijskracht voor causaliteit (oorzakelijkheid) van een relatie tussen blootstelling en effect. Een causaal verband betekent dat er gewenste of ongewenste gezondheidseffecten optreden als gevolg van omgevingsfactoren. De redeneringen die worden toegepast bij selectie en weging van kennis, al dan niet omschreven in protocollen en richtlijnen, worden redeneerregels genoemd.

Risicobeoordeling

Bij omgevingsfactoren in relatie tot gezondheid wordt onderzoek vaak geselecteerd en gewogen ten behoeve van een zogenaamde 'risicobeoordeling'. Bij een risicobeoordeling wordt de kans op het optreden van nadelige gezondheidseffecten als gevolg van een bepaalde blootstellingsconcentratie bepaald. Als er een norm of gezondheidkundige advieswaarde beschikbaar is dan wordt de geschatte blootstelling daaraan getoetst. Een risicobeoordeling kan betrekking hebben op chemische stoffen, fysische factoren als straling, licht of geluid, of complexe blootstellingen zoals verkeersgerelateerde luchtverontreiniging, nabijheid van veehouderij of industrie. De risicobeoordeling van stoffen is vastgelegd in uitgebreide internationale richtlijnen, zoals van de OECD, EFSA en ECHA.

Selectie

Voor selectie van studies worden criteria gebruikt die afhankelijk zijn van de exacte onderzoeksvraag. Bij de risicobeoordeling van stoffen zijn deze criteria uitgebreid vastgelegd in internationale richtlijnen (zie kadertekst: risicobeoordeling). De redeneerregels voor selectie van studies in deze richtlijnen zijn ontwikkeld voor de beoordeling van één stof. Er zijn criteria opgenomen om studies te beoordelen op zowel relevantie als betrouwbaarheid. Toch wordt er vooral belang gehecht aan de betrouwbaarheid; daardoor worden met name protocolair voorgeschreven gestandaardiseerde testen gericht op één stof geselecteerd.¹¹² Exposoomonderzoek heeft vooral een hoge relevantie, net als epidemiologisch onderzoek in het algemeen: bij exposoomonderzoek wordt immers gepoogd de complexe werkelijkheid zoveel mogelijk te benaderen. Resultaten uit exposoom-



onderzoek kunnen wijzen op een belangrijke stapeling of complexe interacties tussen blootstellingen. Deze studies naar combinaties van stoffen, of interacties met andere gezondheidsdeterminanten worden echter niet geselecteerd bij toepassing van huidige selectiecriteria.

Weging

Met het wegen van al het beschikbare onderzoek samen wordt de bewijskracht voor een causaal verband geschat. Dit is mede bepalend voor de kracht van de daarop gebaseerde aanbevelingen of te nemen maatregelen. Voor het wegen van onderzoeksresultaten zijn verschillende instrumenten beschikbaar. Bij richtlijnontwikkeling in de gezondheidszorg is *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) een veelgebruikt instrument.¹¹³ Bij onderzoek naar omgevingsfactoren wordt vaak de benadering van de *Environmental Protection Agency* gebruikt.¹¹⁴ In de verschillende domeinen worden verschillende instrumenten gebruikt vanwege het type beschikbare onderzoek. Bij effecten van nieuwe stoffen bijvoorbeeld is beschikbaar onderzoek vooral van toxicologische aard. Voor andere milieufactoren is er juist vooral epidemiologisch onderzoek beschikbaar. Gerandomiseerde experimenten zijn vaak wel beschikbaar bij medische behandelingen maar veel minder binnen andere domeinen.

In de verschillende instrumenten zijn de overwegingen voor bewijskracht wel vergelijkbaar. De overwegingen van Bradford Hill zijn, voornamelijk

voor het wegen van epidemiologisch onderzoek, nog steeds een belangrijk uitgangspunt en omvatten aspecten als reproduceerbaarheid, sterkte van de associatie, temporaliteit (blootstelling gaat vooraf aan ziekte), biologische plausibiliteit en de aanwezigheid van experimenteel bewijs.^{115,116} Op het punt van biologische plausibiliteit worden vaak toxicologische gegevens benut. Van exposoomonderzoek wordt ook gesuggereerd dat het een bijdrage kan leveren aan biologische plausibiliteit en daarmee het onderbouwen van een causale relatie. Dit kan bijvoorbeeld door kennis te genereren over de onderliggende biologische routes die leiden tot een gezondheidseffect.^{7,62} Ook door het combineren van exposoomdata met genetische informatie worden indicaties voor causaliteit verkregen.^{7,117} De resultaten uit exposoomonderzoek roepen daarmee vragen op over het wegen van nieuwe vormen van onderzoek. Hoe moeten indicaties voor biologische plausibiliteit of causaliteit meegewogen worden? Hoe moet onderzoek uit verschillende domeinen en/of met verschillende onzekerheidsgraden worden gewogen? Is reproduceerbaarheid van bevindingen van complexe interacties haalbaar? Wat is de plaats van resultaten uit *living labs* in de bewijskracht?



Redeneerregels voor selectie en weging van exposoomonderzoek

Het gebrek aan aansluiting op protocollen en richtlijnen voor risico-beoordeling van stoffen zou er toe kunnen leiden dat exposoomresultaten onvoldoende benut worden. Aanvullende of aangepaste redeneerregels die aansluiten bij de aard van het exposoomonderzoek zijn nodig. Bij het ontwikkelen hiervan kan aansluiting gezocht worden bij ontwikkelingen in de toxicologie. Hier worden onder de naam *New Approach Methodologies* bestaande redeneerregels voor toxiciteitstesten aangevuld of aangepast om dierexperimentele studies te kunnen vervangen door bijvoorbeeld celstudies of rekenmodellen van blootstelling.^{118,119} Ook worden er aanvullende redeneerregels ontwikkeld om de vertaalslag van deze studies naar de mens te kunnen maken.¹¹⁸

Voor weging van resultaten uit exposoomonderzoek is nadere wetenschappelijke consensus nodig over hoe deze aansluiten op bestaande instrumenten voor weging van onderzoeksresultaten. Dit zou kunnen leiden tot aanvullende redeneerregels voor weging van exposoomonderzoek.

4.3.2 Omgaan met onzekere signalen

Exposoomonderzoek zal nieuwe blootstellingen kunnen detecteren of nieuwe verbanden kunnen aantonen tussen combinaties van blootstellingen in verschillende levensfasen en ongewenste gezondheidseffecten. Als het gaat om nieuwe blootstellingen, nieuwe

combinaties van blootstellingen die (nog) niet bevestigd zijn in ander onderzoek of om nieuwe indicatoren van gezondheidseffecten zal dit gepaard gaan met onzekerheid. Die onzekerheid kan de kracht van de toegepaste methodiek, de duiding van de observaties en/of de kracht van de geobserveerde verbanden betreffen. Dergelijke onzekerheden kunnen de toepassing van onderzoeksresultaten in de risicobeoordeling remmen. Inderdaad dient er een goede balans gevonden te worden tussen het tijdig signaleren van ongewenste blootstellingen en effecten, en het onnodig alarm slaan bij onzekere, of mogelijk fout-positieve, signalen.

Het omgaan met onzekere signalen is niet alleen wetenschappelijk gezien gecompliceerd. Meestal zijn er meerdere belangen gemoeid bij het nemen van maatregelen rondom producten of activiteiten. Het voorzorgsbeginsel is een breed gedragen uitgangspunt voor beleid als er sprake is van onzekerheden. Op basis van het voorzorgsbeginsel kan de overheid proportionele maatregelen nemen omtrent ongewenste blootstellingen met onzekere gezondheidseffecten. De Gezondheidsraad heeft in zijn advies 'Voorzorg met rede' uiteengezet dat het hierbij niet alleen gaat om het verbieden van producten of activiteiten, maar dat de overheid ook andere handelingsopties heeft zoals het stellen van randvoorwaarden.¹²⁰ In de Omgevingswet zal de verantwoordelijkheid van het toepassen van het voorzorgsbeginsel vaker bij lokale beleid liggen. De huidige beleidspraktijk leert dat het toepassen van het voorzorgsbeginsel niet eenvoudig is.¹²¹



4.3.3 Gescheiden beleidsdomeinen

Beleid is, net als de wetenschap, georganiseerd in domeinen.

Een integrale benadering van omgevingsfactoren ten behoeve van gezondheid is daarmee niet vanzelfsprekend. Dit vormt onder anderen een belemmering in het beperken van stapeling van omgevingsfactoren.

Er wordt alleen in een klein aantal specifieke gevallen van risico-beoordelingen rekening gehouden met stapeling van dezelfde factor uit verschillende bronnen. Er zijn momenteel echter geen normen of andere beleidsinstrumenten die onbedoelde stapeling van verschillende ongewenste omgevingsblootstellingen beperken. Exposoomonderzoek richt zich op het in kaart brengen van externe en interne omgevingsfactoren. Een voordeel van het meten van interne factoren (biomonitoring) is dat het de totale blootstelling aan een stof reflecteert uit diverse bronnen die onder verschillende beleidsdomeinen kunnen vallen.

Als dit gecombineerd kan worden met gegevens over externe omgevingsfactoren kan daarmee ook een indicatie worden verkregen over de bron.

Voor beleidsmakers roept dergelijke informatie echter vragen op over waar de beleidsverantwoordelijkheid ligt; er dragen immers meerdere bronnen bij aan een bepaalde blootstelling (bijvoorbeeld ongezond gedrag en luchtvervuiling). Daarvoor is eensgezinde samenwerking tussen beleidsdomeinen en een breed scala aan wetenschappelijke disciplines nodig. Daarnaast zijn complexe afwegingen nodig, bijvoorbeeld met betrekking tot de maatschappelijke kosten en baten, vervangbaarheid en consequenties van maatregelen voor betrokken sectoren.

Zo kunnen bisfenolen in medisch materiaal acceptabel blijken gezien de medische voordelen voor de patient, terwijl dezelfde stoffen als onacceptabel beoordeeld kunnen worden voor toepassing in flessen voor babyvoeding, gezien ondermeer de vervangbaarheid en beperkt nut.



05 aanbevelingen



Exposoomonderzoek heeft de potentie om op termijn tegemoet te komen aan grote vraagstukken in leefomgeving- en gezondheidsbeleid. Het onderzoek past bij de integrale aanpak die nodig is om het hoofd te bieden aan ontwikkelingen als de snel veranderende leefomgeving en de groei in gezondheidsverschillen tussen groepen mensen. Voor het creëren van maatschappelijke meerwaarde is echter nog veel afstemming nodig. Om de resultaten van het exposoomonderzoek beter te kunnen benutten voor beleid doen beleidsmakers er volgens de commissie goed aan om enerzijds ontwikkelingen binnen het exposoomonderzoek te stimuleren die een betere aansluiting mogelijk maken, en anderzijds de beleidsinfrastructuur daarop af te stemmen. De commissie doet daartoe enkele aanbevelingen. Met het implementeren van deze aanbevelingen zou niet moeten worden gewacht tot het exposoomonderzoek meer resultaat heeft opgeleverd.

De commissie adviseert beleidsmakers werkzaam bij de nationale overheid en uitvoerende instanties:

1. Zet exposoomonderzoek in voor het ontwikkelen van integraal leefomgeving- en gezondheidsbeleid. Op nationaal niveau kan het onderzoek bijvoorbeeld verbonden worden met interdepartementale structuren zoals het programma 'Gezonde groene leefomgeving' en de stuurgroep 'Impact op gezondheid'. Op lokaal niveau kan het onderzoek gebruikt worden bij het vormgeven van een omgevingsvisie.
2. Pas tijdig proportioneel voorzorgbeleid toe bij onzekerheid over de precieze aard en omvang van signalen over nieuwe blootstellingen en de gezondheidseffecten daarvan uit exposoomonderzoek.
3. Pas integrale technieken, zoals die ook in het exposoomonderzoek worden toegepast (*suspect and non-targeted screening*), toe in een monitoringsprogramma (humane biomonitoring én milieumonitoring) om sneller nieuwe ongewenste blootstellingen te signaleren.

De commissie adviseert beleidsmakers bij regulerende instanties op Europees en (inter)nationaal niveau samen met wetenschappers te werken aan:

4. Het ontwikkelen van redeneerregels om exposoomonderzoeksresultaten te kunnen wegen binnen het geheel van beschikbaar onderzoek. Deze redeneerregels zouden in alle domeinen toepasbaar moeten zijn.



5. Het ontwikkelen van redeneerregels die de plaats van resultaten uit exposoomonderzoek binnen protocollen voor risicobeoordeling van chemische stoffen definiëren. Daarbij zou aangesloten kunnen worden op de ontwikkelingen in de risicobeoordeling (zoals *New Approach Methodologies*).

De commissie adviseert voor het onderzoeksveld:

6. Versterk interdisciplinair werken zowel in het onderzoeksveld zelf als bij het toewerken naar beleidstoepassingen. Dit betekent dat alle voor het exposoom relevante domeinen (milieu, sociaal, leefstijl) in het onderzoek betrokken zijn en dat gebruik wordt gemaakt van kennis uit aanpalende disciplines zoals kunstmatige intelligentie. Bij het toewerken naar beleidstoepassingen betekent dit dat gebruik gemaakt wordt van kennis uit de domeinen zoals *risk governance*, innovatiewetenschappen, wetenschapsfilosofie, sociologie, ethiek en recht.
7. Werk toe naar standaardisatie van werkprocessen en leg criteria voor relevantie en betrouwbaarheid vast bij de ontwikkeling van nieuwe onderzoeksmethodieken en biomarkers.



literatuur



- ¹ Vermeulen R, Schymanski EL, Barabasi AL, Miller GW. *The exposome and health: Where chemistry meets biology*. Science 2020; 367(6476): 392-396.
- ² Wild CP. *Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(8): 1847-1850.
- ³ European Commission. *Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment*. 2020.
- ⁴ European Commission. *EU Action Plan: ‘Towards Zero Pollution for Air, Water and Soil’*. Brussels, 2021.
- ⁵ RIVM. *Public health genomics. Wat zijn de kansen voor preventie?*, 2013; Rapport 270524001/2013.
- ⁶ Willett WC. *Balancing life-style and genomics research for disease prevention*. Science 2002; 296(5568): 695-698.
- ⁷ Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, Dehghan A, Mudway I, Dagnino S. *What is new in the exposome?* Environ Int 2020; 143: 105887.
- ⁸ Sille FCM, Karakitsios S, Kleensang A, Koehler K, Maertens A, Miller GW, et al. *The exposome - a new approach for risk assessment*. ALTEX 2020; 37(1): 3-23.
- ⁹ TNO. *Exposome: connecting the dots for effective prevention of disease*. 2018.
- ¹⁰ Miller GW, Jones DP. *The nature of nurture: refining the definition of the exposome*. Toxicol Sci 2014; 137(1): 1-2.
- ¹¹ Rappaport SM, Smith MT. *Epidemiology. Environment and disease risks*. Science 2010; 330(6003): 460-461.
- ¹² Gezondheidsraad. Health Council of the Netherlands. *Dutch dietary guidelines 2015*. The Hague, 2015; publicatienr. 2015/26E.
- ¹³ Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (M84)*. 2019.
- ¹⁴ Dahlgren G, Whitehead M. *The Dahlgren-Whitehead model of health determinants: 30 years on and still chasing rainbows*. Public Health 2021; 199: 20-24.
- ¹⁵ Dennis KK, Marder E, Balshaw DM, Cui Y, Lynes MA, Patti GJ, et al. *Biomonitoring in the Era of the Exposome*. Environ Health Perspect 2017; 125(4): 502-510.
- ¹⁶ Zhang P, Carlsten C, Chaleckis R, Hanhineva K, Huang M, Isobe T, et al. *Defining the Scope of Exposome Studies and Research Needs from a Multidisciplinary Perspective*. Environmental Science & Technology Letters 2021; 8(10): 839-852.
- ¹⁷ DeBord DG, Carreon T, Lentz TJ, Middendorf PJ, Hoover MD, Schulte PA. *Use of the “Exposome” in the Practice of Epidemiology: A Primer on -Omic Technologies*. Am J Epidemiol 2016; 184(4): 302-314.
- ¹⁸ Rappaport SM. *Implications of the exposome for exposure science*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21(1): 5-9.



- ¹⁹ Wild CP. *The exposome: from concept to utility*. Int J Epidemiol 2012; 41(1): 24-32.
- ²⁰ van Tongeren M, Cherrie JW. *An integrated approach to the exposome*. Environ Health Perspect 2012; 120(3): A103-104; author reply A104.
- ²¹ Turner MC, Nieuwenhuijsen M, Anderson K, Balshaw D, Cui Y, Dunton G, et al. *Assessing the Exposome with External Measures: Commentary on the State of the Science and Research Recommendations*. Annu Rev Public Health 2017; 38: 215-239.
- ²² Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. *The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease*. Curr Environ Health Rep 2017; 4(1): 89-98.
- ²³ Kyle UG, Pichard C. *The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(4): 388-394.
- ²⁴ Rappaport SM. *Redefining environmental exposure for disease etiology*. NPJ Syst Biol Appl 2018; 4: 30.
- ²⁵ Jones DP. *Sequencing the exposome: A call to action*. Toxicol Rep 2016; 3: 29-45.
- ²⁶ David A, Chaker J, Price EJ, Bessonneau V, Chetwynd AJ, Vitale CM, et al. *Towards a comprehensive characterisation of the human internal chemical exposome: Challenges and perspectives*. Environ Int 2021; 156: 106630.
- ²⁷ Pourchet M, Debrauwer L, Klanova J, Price EJ, Covaci A, Caballero-Casero N, et al. *Suspect and non-targeted screening of chemicals of emerging concern for human biomonitoring, environmental health studies and support to risk assessment: From promises to challenges and harmonisation issues*. Environ Int 2020; 139: 105545.
- ²⁸ Helmus R, Ter Laak TL, van Wezel AP, de Voogt P, Schymanski EL. *patRoan: open source software platform for environmental mass spectrometry based non-target screening*. J Cheminform 2021; 13(1): 1.
- ²⁹ Hernandez F, Bakker J, Bijlsma L, de Boer J, Botero-Coy AM, Bruinen de Bruin Y, et al. *The role of analytical chemistry in exposure science: Focus on the aquatic environment*. Chemosphere 2019; 222: 564-583.
- ³⁰ Choi PM, Tschärke BJ, Donner E, O'Brien JW, Grant SC, Kaserzon SL, et al. *Wastewater-based epidemiology biomarkers: Past, present and future*. TrAC Trends in Analytical Chemistry 2018; 105: 453-469.
- ³¹ Bivins A, North D, Ahmad A, Ahmed W, Alm E, Been F, et al. *Wastewater-Based Epidemiology: Global Collaborative to Maximize Contributions in the Fight Against COVID-19*. Environ Sci Technol 2020; 54(13): 7754-7757.
- ³² Bowes DA, Halden RU. *Theoretical evaluation of using wastewater-based epidemiology to assess the nutritional status of human populations*. Current Opinion in Environmental Science & Health 2019; 9: 58-63.



- ³³ Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A. *The blood exposome and its role in discovering causes of disease*. Environ Health Perspect 2014; 122(8): 769-774.
- ³⁴ da Silva RR, Dorrestein PC, Quinn RA. *Illuminating the dark matter in metabolomics*. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(41): 12549-12550.
- ³⁵ METLIN database. <http://metlin.scripps.edu>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ³⁶ Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, Guo AC, Liang K, Vazquez-Fresno R, et al. *HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018*. Nucleic Acids Res 2018; 46(D1): D608-D617.
- ³⁷ Kanehisa M. *The KEGG database*. Novartis Found Symp 2002; 247: 91-101; discussion 101-103, 119-128, 244-152.
- ³⁸ Barupal DK, Fiehn O. *Generating the Blood Exposome Database Using a Comprehensive Text Mining and Database Fusion Approach*. Environ Health Perspect 2019; 127(9): 97008.
- ³⁹ Schymanski EL, Kondic T, Neumann S, Thiessen PA, Zhang J, Bolton EE. *Empowering large chemical knowledge bases for exposomics: PubChemLite meets MetFrag*. J Cheminform 2021; 13(1): 19.
- ⁴⁰ NORMAN Database System. <https://www.norman-network.com/nds/>.
- ⁴¹ Meijer J, Lamoree M, Hamers T, Antignac JP, Hutinet S, Debrauwer L, et al. *An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research*. Environ Int 2021; 152: 106511.
- ⁴² Niedzwiecki MM, Walker DI, Vermeulen R, Chadeau-Hyam M, Jones DP, Miller GW. *The Exposome: Molecules to Populations*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2019; 59: 107-127.
- ⁴³ O'Connell SG, Kincl LD, Anderson KA. *Silicone wristbands as personal passive samplers*. Environ Sci Technol 2014; 48(6): 3327-3335.
- ⁴⁴ Brouwer-Brolsma EM, Lucassen, D., de Rijk, M.G., Slotegraaf, A., Perenboom, C., Borgonjen, K., Siebelink, E., Feskens, E.J.M., de Vries, J.H.M. *Dietary Intake Assessment: From Traditional Paper-Pencil Questionnaires to Technology-Based Tools*. Editor: In: Athanasiadis I. FS, Schimak G., Knibbe W. Environmental Software Systems. Data Science in Action. ISESS 2020. IFIP Advances in Information and Communication Technology: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39815-6_2.
- ⁴⁵ Silva AG, Simoes P, Queiros A, Rodrigues M, Rocha NP. *Mobile Apps to Quantify Aspects of Physical Activity: a Systematic Review on its Reliability and Validity*. J Med Syst 2020; 44(2): 51.
- ⁴⁶ Goeman JJ, Solari A. *Multiple hypothesis testing in genomics*. Stat Med 2014; 33(11): 1946-1978.
- ⁴⁷ Breiman L. *Random Forests*. Machine Learning 2001; 45(1): 5-32.
- ⁴⁸ Athey S, Wager S. *Estimating Treatment Effects with Causal Forests: An Application*. Observational Studies 2019; 5: 37-51.
- ⁴⁹ Biswas N, Chakrabarti S. *Artificial Intelligence (AI)-Based Systems Biology Approaches in Multi-Omics Data Analysis of Cancer*. Front Oncol 2020; 10: 588221.



- ⁵⁰ Stingone JA, Pandey OP, Claudio L, Pandey G. *Using machine learning to identify air pollution exposure profiles associated with early cognitive skills among U.S. children*. Environ Pollut 2017; 230: 730-740.
- ⁵¹ Luechtefeld T, Marsh D, Rowlands C, Hartung T. *Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships (RASAR) Outperforming Animal Test Reproducibility*. Toxicol Sci 2018; 165(1): 198-212.
- ⁵² *The Collaborative Adverse Outcome Pathway Wiki (AOP-Wiki)*. <https://aopwiki.org/>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ⁵³ *Eu-ToxRisk*. <https://www.eu-toxrisk.eu/>.
- ⁵⁴ *Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies*. <https://www.aspis-cluster.com/>.
- ⁵⁵ *European Cluster to Improve Identification of Endocrine Disruptors*. <https://eurion-cluster.eu/>.
- ⁵⁶ Escher BI, Hackermuller J, Polte T, Scholz S, Aigner A, Altenburger R, et al. *From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects*. Environ Int 2017; 99: 97-106.
- ⁵⁷ Hercules Exposome Research Center. <https://emoryhercules.com>.
- ⁵⁸ Maitre L, de Bont J, Casas M, Robinson O, Aasvang GM, Agier L, et al. *Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort*. BMJ Open 2018; 8(9): e021311.
- ⁵⁹ Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, et al. *The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design*. Environ Health Perspect 2014; 122(6): 535-544.
- ⁶⁰ Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D, Costopoulou D, De Vocht F, et al. *Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data*. Environ Res 2018; 164: 597-624.
- ⁶¹ Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, Gulliver J, Herceg Z, Kleinjans J, et al. *The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project*. Int J Hyg Environ Health 2017; 220(2 Pt A): 142-151.
- ⁶² Turner MC, Vineis P, Seleiro E, Dijmarescu M, Balshaw D, Bertollini R, et al. *EXPOsOMICS: final policy workshop and stakeholder consultation*. BMC Public Health 2018; 18(1): 260.
- ⁶³ HELIX Scientific Symposium 2017. *The Human Early-Life Exposome – novel tools for integrating early-life environmental exposures and child health across Europe*. Barcelona, 2017.
- ⁶⁴ Jeong A, Fiorito G, Keski-Rahkonen P, Imboden M, Kiss A, Robinot N, et al. *Perturbation of metabolic pathways mediates the association of air pollutants with asthma and cardiovascular diseases*. Environ Int 2018; 119: 334-345.
- ⁶⁵ Papadopoulou E, Haug LS, Sakhi AK, Andrusaityte S, Basagana X, Brantsaeter AL, et al. *Diet as a Source of Exposure to Environmental Contaminants for Pregnant Women and Children from Six European Countries*. Environ Health Perspect 2019; 127(10): 107005.



- ⁶⁶ Haddad N, Andrianou XD, Makris KC. *A Scoping Review on the Characteristics of Human Exposome Studies*. *Current Pollution Reports* 2019; 5(4): 378-393.
- ⁶⁷ Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, et al. *Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS)*. *BMC Public Health* 2014; 14(1): 25.
- ⁶⁸ Japan Environment and Children's Study. <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/en/researcher/publications.html>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ⁶⁹ Viet SM, Falman JC, Merrill LS, Faustman EM, Savitz DA, Mervish N, et al. *Human Health Exposure Analysis Resource (HHEAR): A model for incorporating the exposome into health studies*. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 235: 113768.
- ⁷⁰ Balshaw DM, Collman GW, Gray KA, Thompson CL. *The Children's Health Exposure Analysis Resource: enabling research into the environmental influences on children's health outcomes*. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29(3): 385-389.
- ⁷¹ European Human Exposome Network. <https://www.humanexposome.eu/>.
- ⁷² Exposome Center of Excellence. *From exposome to effect assessment of contaminants in human and animal models (EXPOSOME)*. <https://www.uantwerpen.be/en/research-groups/exposome>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ⁷³ ExposomeNL. *Unraveling the impact of non-genetic factors on our health*. <https://exposome.nl/>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ⁷⁴ Universiteit Leiden. *NWO-groot-beurs voor onderzoeksfaciliteit naar impact omgevingsfactoren op gezondheid*. <https://www.universiteitleiden.nl/nieuws/2021/05/nwo-groot-beurs-voor-onderzoeksfaciliteit-naar-impact-omgevingsfactoren-op-gezondheid>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ⁷⁵ OECD. *Addressing societal challenges using transdisciplinary research*. *OECD Science, Technology and Industry Policy Papers*. 2020; No. 88.
- ⁷⁶ Miller GW. *Exposome: a new field, a new journal*. *Exposome* 2021; 1(1):
- ⁷⁷ Van Veen EB, Safarlou CW. *Ethics by Design in Exposome Research*. International Society for Environmental Epidemiology. *Environmental Health Perspectives*; 2021.
- ⁷⁸ The National Academies of Sciences Engineering Medicine. *Leveraging Artificial Intelligence and Machine Learning to Advance Environmental Health Research and Decisions Proceedings of a Workshop—in Brief*. 2019. <https://www.nap.edu/read/25520/chapter/1>.
- ⁷⁹ Obermeyer Z, Emanuel EJ. *Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine*. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1216-1219.
- ⁸⁰ Wetenschappelijke Raad voor het Regeringbeleid. *Projectgroep Artificiele Intelligentie*. <https://www.wrr.nl/adviesprojecten/artificiele-intelligentie>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.



- ⁸¹ Bader V, Kaiser S. *Algorithmic decision-making? The user interface and its role for human involvement in decisions supported by artificial intelligence*. Organization 2019; 26(5): 655-672.
- ⁸² Girardi D. KJ, Holzinger A.,. *A Domain-Expert Centered Process Model for Knowledge Discovery in Medical Research: Putting the Expert-in-the-Loop*. Brain Informatics and Health BIH 2015 Lecture Notes in Computer Science 2015; 9250: 389-398.
- ⁸³ RIVM. *Gezondheid en veiligheid in de omgevingswet*. 2014.
- ⁸⁴ Raad voor de leefomgeving en infrastructuur. *Greep op gevaarlijke stoffen*. Den Haag, 2020.
- ⁸⁵ Gezondheidsraad. *Vervolgadvies gewasbescherming en omwonenden*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/10.
- ⁸⁶ European Commission. *Progress report on the assessment and management of combined exposures to multiple chemicals (chemical mixtures) and associated risks*. Brussels, 2020.
- ⁸⁷ den Braver-Sewradj SP, van Spronsen R, Hessel EVS. *Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances*. Critical Reviews in Toxicology 2020; 50(2): 128-147.
- ⁸⁸ van Dijk J, Gustavsson M, Dekker SC, van Wezel AP. *Towards 'one substance - one assessment': An analysis of EU chemical registration and aquatic risk assessment frameworks*. J Environ Manage 2021; 280: 111692.
- ⁸⁹ Topping CJA, A.; Berny, B.;. *Overhaul environmental risk assessment for pesticides*. Science 2020; 367(6476): 360-363.
- ⁹⁰ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Landelijke nota gezondheidsbeleid 2020-2024*. Den Haag, 2020.
- ⁹¹ Brug J, Assema P. van, Lechner L.,. *Gezondheidsvoorlichting en gedragsverandering. Een planmatige aanpak*. Koninklijke van Gorcum; 2016.
- ⁹² Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Nationaal Preventieakkoord. Een gezonder Nederland*. Den Haag, 2018.
- ⁹³ Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal op 16 april 2021 over werken vanuit drie randvoorwaarden voor het programma Gezonde Groene Leefomgeving*. Den Haag: Vergaderjaar 2021,
- ⁹⁴ GGD GHOR. *Kernwaarden Gezonde Leefomgeving*. 2020.
- ⁹⁵ GGD. *Productenboek-Gezondheidsbevordering*. 2021.
- ⁹⁶ European Commission. *EU Green Week - Filling the knowledge gaps on exposure to pollution: a holistic approach with the Human Exposome Network*. <https://www.eugreenweek.eu/nl/node/86>.
- ⁹⁷ *Draft proposal for a European Partnership under Horizon Europe Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals PARC*. 2020.
- ⁹⁸ Rathenau Instituut. *Living labs in Nederland*. 2017.
- ⁹⁹ Wesseling J, Hendricx W, de Ruiter H, van Ratingen S, Drukker D, Huitema M, et al. *Assessment of PM2.5 Exposure during Cycle Trips in*



- The Netherlands Using Low-Cost Sensors*. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(11): 6007.
- ¹⁰⁰ ExposomeNL. *The people in this neighbourhood live longer, healthier lives*. <https://exposome.nl/news-events/news/%E2%80%98the-people-in-this-neighbourhood-live-longer,-h.html>. Geraadpleegd: 26 oktober 2021.
- ¹⁰¹ Rathenau Instituut. *Voorbij lokaal enthousiasme*. 2020:
- ¹⁰² Froeling F, Gignac F, Hoek G, Vermeulen R, Nieuwenhuijsen M, Ficorilli A, et al. *Narrative review of citizen science in environmental epidemiology: Setting the stage for co-created research projects in environmental epidemiology*. Environ Int 2021; 152: 106470.
- ¹⁰³ Europe S. *Science Europe Briefing Paper on Citizen Science*. California, 2018; D/2018/13.324/2.
- ¹⁰⁴ Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S, et al. *Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study*. Int J Hyg Environ Health 2017; 220(2 Pt A): 36-45.
- ¹⁰⁵ Steunpunt milieu en gezondheid (2016-2020). *Achtergronddocument: Het Vlaamse Humane-biomonitoringsprogramma*. 2016.
- ¹⁰⁶ Gezondheidsraad. *Mondiale milieu-invloed op onze gezondheid*. Den Haag, 2009; publicatienr. 2009/15.
- ¹⁰⁷ ZonMW. *Kennisagenda Klimaat en Gezondheid*. 2019:
- ¹⁰⁸ Gezondheidsraad. *Gezonde energietransitie in de gebouwde omgeving*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/13.
- ¹⁰⁹ Gezondheidsraad. *Gezondheid en milieu: mogelijkheden van monitoring*. Den Haag, 2003; publicatienr. 2003/13.
- ¹¹⁰ Wetenschappelijke Raad voor het Regeringbeleid. WRR. *Van verschil naar potentieel: een realistisch perspectief op de sociaaleconomische gezondheidsverschillen*. Den Haag, 2018; wrr-Policy Brief 7.
- ¹¹¹ Planbureau voor de leefomgeving. *Planbureau voor de Leefomgeving Verdeling van gezondheid en leefomgevingskwaliteit over buurten, achtergrondstudie*. Den Haag, 2020; PBL-publicatienummer: 2198.
- ¹¹² Ingre-Khans E, Agerstrand M, Beronius A, Ruden C. *Reliability and relevance evaluations of REACH data*. Toxicol Res (Camb) 2019; 8(1): 46-56.
- ¹¹³ Guyatt GH, Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Flack-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schunemann, H.J. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. The British Medical Journal, 2008; 336: 924-926.
- ¹¹⁴ U.S. Environmental Protection Agency. *Preamble To The Integrated Science Assessments (ISA)*. Washington, 2015.
- ¹¹⁵ Hill A.B. *The Environment and Disease: Association or Causation?* Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
- ¹¹⁶ Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. *Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology*. Emerg Themes Epidemiol 2015; 12: 14.



- ¹¹⁷ Huang SY, Yang YX, Chen SD, Li HQ, Zhang XQ, Kuo K, et al. *Investigating causal relationships between exposome and human longevity: a Mendelian randomization analysis*. BMC Med 2021; 19(1): 150.
- ¹¹⁸ Parish ST, Aschner M, Casey W, Corvaro M, Embry MR, Fitzpatrick S, et al. *An evaluation framework for new approach methodologies (NAMs) for human health safety assessment*. Regul Toxicol Pharmacol 2020; 112: 104592.
- ¹¹⁹ Wambaugh JF, Bare JC, Carignan CC, Dionisio KL, Dodson RE, Jolliet O, et al. *New approach methodologies for exposure science*. Current Opinion in Toxicology 2019; 15: 76-92.
- ¹²⁰ Gezondheidsraad. *Voorzorg met rede*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/18.
- ¹²¹ RECIPES. *Policy brief - Precaution and innovation: Exploring collaboratively a significant relationship*. 2020.



Commissie Signalering gezondheid en milieu

Commissieleden

- prof. dr. ir. E. Lebret, emeritus hoogleraar Environmental health impact assessment, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, *voorzitter*
- prof. dr. ing. J.W. Erisman, hoogleraar milieu en duurzaamheid, Centrum voor Milieuwetenschappen, Universiteit Leiden
- dr. P.J. van den Hazel, medisch milieukundige, Veiligheids- en Gezondheidsregio Gelderland-Midden voor GAGS-diensten (voor overige taken gepensioneerd), Arnhem
- prof. dr. M.A. Koelen, hoogleraar gezondheid en maatschappij, Wageningen University and Research
- prof. dr. R. Leemans, hoogleraar milieusysteemanalyse, Wageningen University and Research
- prof. dr. ir. H. van Lente, hoogleraar Science and Technology Studies, Universiteit Maastricht
- prof. dr. J.P. van der Sluijs, hoogleraar algemene wetenschapstheorie van de natuurwetenschappen, Universiteit van Bergen, Noorwegen
- dr. Y.M.R. Vendrig-de Punder, assistant-professor UMC Utrecht, Julius Centrum, afdeling Public Health; arts Maatschappij en Gezondheid, Medische milieukunde, KNMG
- prof. dr. A.P. van Wezel, hoogleraar Environmental Ecology en wetenschappelijk directeur IBED (Instituut voor Biodiversiteit en Ecosysteemdynamiek), Universiteit van Amsterdam

Waarnemers

- drs. M.A. Hoorweg, VWS, Den Haag
- drs. M.R.P. Ooms, IenW, Den Haag

Secretarissen

- dr. M.J. Alsema, Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. J.W. Dogger, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S.K. Guichelaar, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 1 september 2021)

Geraadpleegd deskundigen

De commissie heeft de volgende deskundigen geraadpleegd bij het opstellen van haar advies:

- D. Arcella, team leader, Evidence Management Unit, EFSA
- prof. dr. ir. J. Beulens, hoogleraar epidemiologie van leefstijl en cardiometabole ziekten, Amsterdam UMC
- dr. T. Bowmer, voorzitter Comité risicobeoordeling RAC, ECHA
- prof. A. Bredenoord, hoogleraar Ethiek van Biomedische Innovatie aan het UMC Utrecht en Universiteit Utrecht
- dr. ir. K. van Campenhout, departement Omgeving, Vlaanderen
- dr. C. Cascio, scientific officer, EFSA
- prof. A. Covaci, hoogleraar Environmental Toxicology and Chemistry, University of Antwerp
- dr. ir. M.G.M van Creijl, Directie strategie kennis en innovatie, ministerie van LNV
- mr. C.M. Crum (Catharine), ministerie van VWS
- dr. ir. J.G.M. (Jacqueline) van Engelen, RIVM
- drs. R.C.H. (Ronald) Flipphi, Ministerie van I&W
- J. de Greeff, Trimbos instituut
- dr. B.C. Hakkert, hoofd bureau REACH en lid RAC



- prof. T. Hankemeier, hoogleraar Analytische biowetenschappen aan het Leiden Academic Centre for Drug Research
- E. Hermans, Ctgb
- ir. G.H. Horeman, Directie strategie kennis en innovatie, ministerie van LNV
- K. de Jager, gemeente Rotterdam (gezondheidsbevordering)
- dr. I. van Kamp, Wetenschappelijk Medewerker Milieukwaliteit en Gezondheid, RIVM
- prof. J.C.S. Kleinjans, hoogleraar Environmental Health Science, Maastricht university
- dr. M. Luijten, RIVM
- dr. A. Pronk, Senior scientist occupational health, risk management and chemical exposure assessment, TNO
- drs. R.M. van Raaij, Directie strategie kennis en innovatie, ministerie van LNV
- dr. R. Renirie, ministerie van SZW, Stoffencluster Gevaarlijke Stoffen
- prof. G. Schoeters, professor milieu gezondheid aan de Universiteit van Antwerpen & programma manager milieu gezondheid bij VITO
- prof. dr. T.H.M. Sijm, Afdelingshoofd risicobeoordeling bij BuRO, NWWA
- dr. T. Vermeire, RIVM
- prof. dr. ir. R.C.H. Vermeulen, hoogleraar milieu-epidemiologie en exposome analyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- prof. M. Vrijheid, hoogleraar Environmental epidemiology, head Childhood and Environment Programme aan het IS Global Barcelona Institute for Global Health
- dr. ir. A. Wong, RIVM



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 en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Betekenis van exposoomonderzoek voor beleid.
Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/02

Auteursrecht voorbehouden

