

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU, BILTHOVEN

Rapport nr. 620133 001

**Dosis-effect relaties in de humane risicoschatting:
een inventarisatie voor stoffen**

M.N. Pieters en E.D. Kroese

augustus 1996

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Directie van het RIVM in het kader van project nr. 620133 Dosis Effect Relaties

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, tel 030-2749111, fax 030-2742971

VERZENDLIJST

- 1 Directie Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- 2 dr ir G. de Mik, directeur Sector 4
- 3 dr F.J.J. Brinkmann
- 4 dr ir H.J.G.M. Derks
- 5 drs J.W. Dorpema/ dr J. van der Laan
- 6 dr H. Eijsackers
- 7 dr W.H. Könemann
- 8 dr A. Opperhuizen
- 9 dr J.E.T. Moen
- 10 prof dr J.G. Vos
- 11 dr J. Meulenbelt/ I. de Vries
- 12 mw drs N. van Stenus-van Basten
- 13 mw drs A.G.A.C. Knaap
- 14 drs T.G. Vermeire
- 15 dr G.J.A. Speijers
- 16 dr ir E. Lebret
- 17 drs A.E.M. de Hollander
- 18 drs J.H. Canton
- 19 mevr ir M.A. Vaal
- 20 drs D.T. Jager
- 21 drs Th.P. Traas
- 22 drs M. Olling
- 23 drs J.H.C. van Eijkeren
- 24 dr M. van Veen
- 25 dr J.W. van der Laan
- 26 mevr drs M.R. Kuijpers
- 27 mevr dr W. Bode
- 28 drs A.K.D. Liem
- 29 dr R.B. Beems
- 30 dr J. Garssen
- 31 dr H. van Loveren
- 32 dr P.W. Wester
- 33 dr H.P. Leenhouts
- 34 dr H. Slaper
- 35 dr B.J.M. Ale
- 36 dr M.P.M. Janssen
- 37 dr P.F.M. Teunis
- 38 drs T. Aldenberg
- 39 mevr drs I. de Vries
- 40 dr ir E. Buringh
- 41 prof dr G.R. Mohn
- 42 drs ing H.J. van Kranen
- 43 dr B. Hoebee
- 44 dr H. van Steeg
- 45 dr C.F. van Kreyl

46	dr J. van Benthem
47	drs J. de Stoppelaar
48	dr A.H. Piersma
49	ir P. Rombout
50	dr L. van Bree
51	prof dr D.J. de Wildt
52	dr J. van Amsterdam
53	dr F. Boink
54	dr W. Vleeming
55	dr W. Slob
56	dr ir M.J. Zeilmaker
57	dr E.H.J.M. Jansen
58-59	Auteurs
60	Hoofd Bureau Voorlichting en Public Relations
61	Bureau rapportenregistratie
62-63	Bibliotheek
64-84	Bureau Rapportenbeheer
84-90	reserve-exemplaren

VOORWOORD

Ter 'strategische versterking van risicobeoordelingsmethoden' zijn in MAP95 vier verschillende sectorprogramma's rond de pijlers van de risicobeoordeling geformuleerd, te weten:

- humane blootstelling
- dosis-effect relaties
- vertaling naar de mens
- risico-evaluatie/-presentatie

Deze sectorprogramma's zijn geformuleerd als koepelprojecten en opgenomen in MAP-DIR. Binnen elk sectorprogramma zou een inventarisatie worden uitgevoerd, waarbij de problematiek en de wijze waarop hieraan binnen de sector Stoffen en Risico's wordt gewerkt in kaart zou worden gebracht. Op basis hiervan zouden strategische keuzen kunnen worden gemaakt, die als leidraad kunnen dienen voor de inhoudelijke invulling van onderzoeksprojecten. De sectorprogramma's dienen op den duur platforms te worden met een denk-tank functie. Doordat verschillende disciplines in deze denk-tank participeren, wordt een kruisbestuiving van verschillende onderzoeksgebieden mogelijk gemaakt. Dit draagt bij tot een vergroting van de kennis en de verspreiding hiervan.

De verschillende sectorprogramma's zijn terug te vinden in het schema van de integrale risicobeoordeling van agentia (stoffen en straling) zoals beschreven door de NCR (1994):



Stappen in de integrale risicobeoordeling (NRC,1994)

Het sectorprogramma Humane Blootstelling is te herkennen in 'exposure assessment'. Dosis-Effect Relaties is te herkennen in 'dose response assessment'. Vertaling naar de Mens valt onder 'risk characterisation', evenals Risico-evaluatie (presentatie).

Het sectorprogramma Dosis Effect Relaties richt zich op de problematiek rond dosis-effect relaties in de preventieve en actuele risicoschatting. Het is echter niet los te zien van de sectorprogramma's Humane Blootstelling en Vertaling naar de Mens, met het gevolg dat enig overlap onvermijdelijk is.

De inventarisatie die in het kader van het sectorprogramma Dosis Effect Relaties is gemaakt ligt momenteel voor u. Hierbij zijn verschillende kanttekeningen te plaatsen:

- (i) Bij het uitvoeren van de inventarisatie hebben we ons gericht op dosis-effect relaties die van belang zijn voor de *humane* populatie. Dientengevolge wordt er in dit rapport niet ingegaan op de ecotoxicologie.
- (ii) Het rapport beperkt zich tot de *algemene* humane populatie. Werknemers zijn te beschouwen als een aparte deelpopulatie, waaraan verder geen aandacht wordt geschonken. Eveneens wordt de risicobeoordeling van geneesmiddelen buiten beschouwing gelaten.

- (iii) Hier en daar is er sprake van overlap met de sectorprogramma's humane blootstelling en vertaling naar de mens.
- (iv) Het werkgebied *straling* komt in het rapport zeer summier aan bod. Dosis-effect relaties spelen echter ook in deze discipline een grote rol. Straling dient dan ook nader te worden uitgewerkt en worden meegenomen in activiteiten volgend op dit rapport.
- (v) In het rapport worden externe veiligheid, acute intoxicaties, hinder door geluid en geur niet meegenomen. Ook wordt er in het rapport niet gerefereerd aan internationale kaders.
- (vi) Binnen de sector is een eerste versie van het rapport ter becommentariëring verspreid. Labhoofden, projectleiders op het gebied van dosis-effect relaties en alle leden van het dwarsverband dosis-effect modellering (DDEM) hebben deze eerste versie onder ogen gehad. Het commentaar is zoveel mogelijk in dit rapport verwerkt.

INHOUDSOPGAVE

VERZENDLIJST	i
VOORWOORD	iii
INHOUDSOPGAVE	v
ABSTRACT	vii
SAMENVATTING	viii
VERKLARENDE BEGRIPPENLIJST	ix
1. INLEIDING	1
2. PREVENTIEVE RISICOSCHATTING	3
2.1. Doel	3
2.2. Procedure voor het afleiden van advieswaarden	3
2.2.1. Inleiding	3
2.2.2. Drempelwaarde stoffen	3
2.2.3. Niet-drempelwaarde stoffen	6
2.3. Advieswaarden en hun betekenis	6
2.4. Verschillen in advieswaarden tussen VROM vs VWS	7
3. ACTUELE RISICOSCHATTING	8
3.1. Doel	8
3.2. Schatten van de blootstelling	8
3.3. Risico bij overschrijding van de advieswaarde?	8
4. DOSIS-EFFECT RELATIES IN DE RISICOSCHATTING	10
4.1. De toxicokinetiek en toxicodynamie bepalen de vorm van een dosis-effect curve	10
4.2. Het gebruik van humane data	11
4.3. Het gebruik van proefdiergegevens	11
4.4. Modellen om dosis-effect relaties te beschrijven	13
4.4.1. Statistische modellen	13
4.4.2. Mechanistische modellen	13
5. ONZEKERHEDEN IN DE PREVENTIEVE EN ACTUELE RISICOSCHATTING	15
5.1. Het drempelwaarde-concept	15
5.2. Vaststelling NOAEL	16
5.3. Extrapolatie van hoge naar lage dosis	17
5.4. Concentratie-Tijd Relaties	18
5.5. Extrapolatie van dier naar mens (interspecies extrapolatie)	18
5.6. Extrapolatie tussen mensen (intraspecies extrapolatie)	19
5.7. Route-to-route extrapolatie	19

6. AANDACHTSGEBIEDEN BINNEN DOSIS-EFFECT RELATIES	20
6.1. Een samenvatting van de aandachtsgebieden	20
6.2. Een prioriteitenstelling	21
7. LOPENDE PROJECTEN OP HET GEBIED VAN DOSIS EFFECT RELATIES	23
7.1. Drempelwaarde-concept	23
7.2. Onderbouwing normstelling, stof-specifiek	24
7.3. Extrapolatie van hoge dosis naar lage dosis	24
7.4. Concentratie-Tijd relaties	24
7.5. Interspecies extrapolatie	25
7.6. Intraspecies extrapolatie	25
7.7. Ontwikkeling/toepassing mechanistische modellen	26
7.8. Ontwikkeling/toepassing statistisch beschrijvende modellen	27
7.9. Divers	27
8. DISCUSSIE	28
9. HOE NU VERDER?	33
REFERENTIES	34
BIJLAGE: Notitie predictieve waarde van dierexperimenteel onderzoek met betrekking tot humane risico's. Evidentie vanuit geneesmiddelenonderzoek.	35

ABSTRACT

In this report the role of dose-effect relations in the preventive and actual risk assessment of compounds is discussed. It provides an overview of the standard setting procedure (preventive risk assessment) in the Netherlands and the need for methodologies in the actual risk assessment. The report is written as a base for internal RIVM discussions on strategy.

SAMENVATTING

Dit rapport beschrijft de rol van dosis-effect relaties in de preventieve en actuele risicoschatting. Hiertoe wordt een globaal overzicht gegeven van de normstellingsprocedure (preventieve risicoschatting) voor stoffen. De afgeleide normen worden verondersteld dusdanig conservatief te zijn, dat aangenomen kan worden dat bij blootstellingen beneden de advieswaarden er geen (onacceptabele) risico's zijn voor de humane populatie. Gezien de blootstellingsniveaus en de hiermee geassocieerde effecten is voor veel stoffen een nauwkeurige risicoschatting niet noodzakelijk. Voor sommige stoffen is een nauwkeurige (actuele) risicoschatting echter wel degelijk gewenst. Dit kan worden bepaald door de actuele blootstellingsniveaus, het vóórkomen van gevoelige groepen binnen de humane populatie en de ernst van het effect.

Verschillende onzekerheden ten aanzien van dosis-effect relaties worden in de preventieve risicoschatting omzeild door het gebruik van onzekerheidsfactoren bij extrapolaties. Het zijn echter dezelfde onzekerheden die een adequate actuele risicoschatting belemmeren. Als belangrijkste hiervan worden aangemerkt: de extrapolatie van hoge dosis naar lage dosis, de extrapolatie over 'concentratie' en 'tijd' (variabele blootstelling), de interspecies extrapolatie en de intraspecies extrapolatie.

Een reductie van de onzekerheden in de actuele risicoschatting kan worden bereikt door (i) data-analyse, (ii) kennisuitwisseling en (iii) inzicht in werkingsmechanismen. Via een systematische analyse van beschikbare gegevens kan het inzicht in bijvoorbeeld inter- en intraspecies extrapolatie en de samenhang van effecten worden vergroot. Kennisuitwisseling tussen disciplines kan het rendement en de kwaliteit van de risicoschatting verhogen. Inzichten in de ene discipline kunnen initiërend en mogelijk katalyserend werken in de andere. Inzicht in het werkingsmechanisme is bepalend voor de nauwkeurigheid van de risicoschatting. Kennis van werkingsmechanismen vormt een vertrekpunt voor de formulering van mechanistische verklarende modellen. Door het dynamische, tijdsafhankelijke karakter kunnen mechanistische modellen tevens een belangrijke bijdrage leveren aan een adequate risicoschatting voor verschillende humane blootstellingscondities. Behalve mechanistische modellen kunnen ook statistische modellen gebruikt worden om dosis-effect relaties te beschrijven. Op basis van mechanistische aannames kunnen statistische kansmodellen worden gebruikt, om het optreden van cruciale gebeurtenissen te voorspellen. Een andere vorm van statistisch modelleren is het beschrijven van empirisch vastgestelde dosis-effect relaties met behulp van 'curve-fitting' procedures. Dergelijke empirische modellering is echter alleen bruikbaar voor de risicoschatting als voldoende betrouwbare humane gegevens over blootstelling én effecten beschikbaar zijn. Deze situatie komt in de praktijk zelden voor.

Uit een projectinventarisatie bleek dat de ontwikkeling van toxicokinetische modellen vordert, terwijl de ontwikkeling van toxicodynamische modellen nog in de opzetsfase verkeert. Beschrijvende statistische modellen betreffen de blootstelling aan luchtverontreinigende stoffen en pathogene micro-organismen. Interspecies extrapolatie wordt in verschillende projecten bestudeerd, terwijl aan intraspeciesvariatie haast geen aandacht wordt besteed.

Besloten wordt met de aanbeveling om dit rapport als basis voor een strategiediscussie te gebruiken. Hiaten en tekortkomingen in dit rapport kunnen dan mogelijk worden aangevuld. Tevens kan de gewenstheid van aansluiting van projecten bij verschillende aandachtsvelden worden bediscussieerd.

VERKLARENDE BEGRIPPENLIJST

ADI	Aanvaarde dagelijkse inname. Advieswaarde voor de maximaal toelaatbare inname van een drempelwaardestof uitgedrukt als mg stof per kg lichaamsgewicht per dag. Verwacht wordt dat deze inname niet tot ongewenste effecten in de mens zal leiden.
adverse	Een kwalitatieve uitspraak over de ongewenstheid van een effect, dit gezien in relatie tot het optreden van duidelijke gezondheidseffecten
advieswaarde	De maximale concentratie van een agens in een medium (lucht, voedsel, (drink)water, bodem) of de maximale dosis uitgedrukt per eenheid lichaamsgewicht per eenheid tijd. De advieswaarde is gebaseerd op het optreden van gezondheidseffecten in proefdieren en/of mensen ten gevolge van de blootstelling aan een agens. Voor de afleiding van de advieswaarden worden extrapolatiemethoden of onzekerheidsfactoren toegepast.
agens	stof of straling
beschrijvend model	Een model dat empirische relaties beschrijft. Met behulp van statistische methoden wordt de 'beste fit' op de waarnemingen bepaald.
blootstellingsprofiel	Het geheel aan blootstellingsconcentraties en blootstellingsduur in de tijd.
$C * T = k$	Concentratie * Tijd = constant toxisch effect (Haber's Wet). Deze extrapolatie-regel veronderstelt dat de AUC (area under the curve) van de <i>externe dosis</i> direct gerelateerd is aan de AUC van de <i>doeldosis</i> . Bij gelijkblijvende externe dosis wordt dus verwacht dat het toxische effect hetzelfde blijft, ongeacht het blootstellingsprofiel.
determinant	endogene of exogene factoren die van invloed zijn op de gezondheid
dosis, extern	de dosis die zich in de lichaamsholten bevindt, uitgedrukt per eenheid lichaamsgewicht
dosis, doel-	de dosis van de toxische verbinding (moederstof of metaboliet) die het doelweefsel (het voor het toxische effect relevante weefsel) bereikt
Drempelwaarde stof	Die stoffen waarvoor wordt aangenomen dat ten aanzien van de toxiciteit een drempel bestaat. Er kan dus een bepaalde dosis worden aangegeven waaronder het effect niet zal optreden.
farmacodynamie:	zie: toxicodynamie, het betreft hier alleen een farmacon in plaats van een toxicant.

farmacokinetiek	zie: toxicokinetiek, het betreft hier alleen een farmacon in plaats van een toxicant.
genotoxiciteit	potentieel schadelijk effect aan genetisch materiaal direct of indirect tot stand gekomen en niet noodzakelijkerwijs geassocieerd met mutageniteit
GR	Gezondheidsraad
ICRP	International Commission on Radiological Protection
interspecies	variatie tussen species
intraspecies	variatie binnen een species
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect-level De laagste dosering in een dierexperiment die statistisch significante 'adverse' verschillen vertoont ten opzichte van de controle-groep.
MTR	Maximaal toelaatbaar risico. De term wordt gebruikt door het Ministerie van VROM. Voor drempelwaarde stoffen is deze gelijk aan de ADI. Voor niet-drempelwaarde stoffen is het MTR gelijk aan het risico van '1 op 10^6 /jaar'.
MVK-model	Moolgavkar-Venzon-Knudson model. Beschrijft het proces van de carcinogenese op basis van mechanistische aannames.
niet-drempelwaarde stof	Die stoffen waarvoor wordt aangenomen dat ten aanzien van de toxiciteit geen drempel bestaat. Elke dosis, hoe klein ook, kan in principe tot het effect leiden.
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level De hoogste dosering in een dierexperiment die nog geen statistisch significante 'adverse' verschillen vertoont ten opzichte van de controle-groep.
normstelling	zie: Risicoschatting, preventief
onzekerheidsfactor	Een factor die wordt gebruikt bij de afleiding van advieswaarden voor de extrapolatie van toxiciteitsgegevens. Meestal is de onzekerheidsfactor dermate groot dat het gebruik van deze factor leidt tot conservatieve en dus veilige advieswaarden. Worden ook wel veiligheidsfactoren genoemd (Eng.: safety factors)
PBPK-model	Physiologically based pharmacokinetic model. Een op de fysiologie gebaseerd wiskundig model dat de kinetiek van een stof in het lichaam beschrijft.

Risico	De mogelijkheid, met een zekere mate van waarschijnlijkheid, van schade aan de gezondheid, aan het milieu en aan goederen, in combinatie met aard en omvang van die schade (GR 1995/06)
Risicoschatting, actueel	Integrale risico-analyse waarbij zowel blootstellingsgegevens als toxiciteitsgegevens in ogenschouw worden genomen. De actuele risicoschatting tracht een zo goed mogelijke voorspelling te doen van de te verwachten gezondheidseffecten in de humane populatie of subgroepen hiervan.
Risicoschatting, preventief	Het proces van evaluaties van toxiciteitsgegevens dat leidt tot het afleiden van een NOAEL voor drempelwaarde stoffen of een TD _{sign} voor niet-drempelwaarde stoffen en uiteindelijk, door het gebruik van respectievelijk onzekerheidsfactoren of een lineaire extrapolatiemethodiek, tot de afleiding van een advieswaarde.
RR	Relatief risico, dit is het risico van een blootgestelde populatie ten opzichte van een vergelijkbare niet-blootgestelde populatie.
(simple) Dutch Method	In Nederland gangbare lineaire extrapolatiemethode voor niet-drempelwaarde stoffen om vanuit een TD _{sign} tot een TD ₁₀₋₆ te komen.
SMR	Standaard mortaliteitsrisico = mortaliteit geobserveerd / mortaliteit verwacht, gestandaardiseerd naar de leeftijdsverdeling
TD _{sign}	Tumor dosis _{significant} . De laagste dosering in een dierexperiment die statistisch significant een verhoogde tumorrespons geeft ten opzichte van de controle-groep.
TD ₁₀₋₆	Die dosering waarvan verwacht wordt op grond van lineaire extrapolatie vanuit TD _{sign} dat de kans op tumoren (is gelijkgesteld aan sterfte) '1 op 10 ⁶ ' bij levenslange blootstelling is.
toxicodynamie	omvat de cruciale interacties tussen stof en organisme die leiden tot een effect
toxicokinetiek	omvat de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van een stof
UF	Uncertainty factor zie: onzekerheidsfactor.
veiligheidsfactor	zie: onzekerheidsfactor
VR	Verwaarloosbaar risico. De term wordt gebruikt door het Ministerie van VROM en is gedefinieerd als 1% van het MTR.

1. INLEIDING

Eén van de taakstellingen van de overheid is het beschermen van de Volksgezondheid. Ter voorkoming of bestrijding van ziekten en aandoeningen is inzicht in de determinanten die aan deze ziekten ten grondslag liggen een noodzaak. De relaties die bestaan tussen determinanten en het optreden van ziekten worden op populatie-niveau bestudeerd door de epidemiologie. Determinanten van gezondheidseffecten zijn afkomstig uit de driehoek: genetische make-up, life-style en expositie (zie Fig. 1). Per ziektebeeld zullen deze determinanten verschillend zijn qua aard en bijdrage.

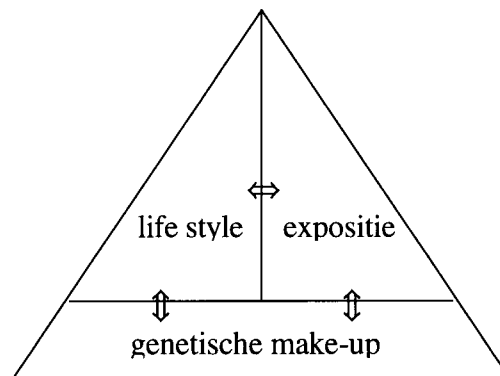


Fig. 1 Determinanten die het optreden van ziekten bepalen

De genetische make-up van een individu bepaalt de aanleg/gevoeligheid van een individu om bepaalde aandoeningen te ontwikkelen of juist niet te ontwikkelen. De persoonlijke levensstijl (life style) en de blootstelling (expositie) aan stoffen en straling kunnen bijdragen tot een versnelling/vertraging van het optreden van een ziekte, of de mate waarin het ziektebeeld optreedt verergeren/verminderen. De pijlen in Fig. 1 geven aan dat de determinanten uit de verschillende vlakken elkaar mogelijk beïnvloeden.

Gegeven deze drie bronnen van determinanten, zijn er ter bescherming van de Volksgezondheid verschillende acties vanuit het beleid mogelijk. Hoewel aan de genetische make-up zelf niets veranderd kan worden, zou via karakterisering van gevoelige subpopulaties met deze risicogroepen rekening kunnen worden gehouden. De prevalentie van determinanten kan door preventiestrategieën zoveel mogelijk worden gereduceerd. Beïnvloeding van de life-style door bijvoorbeeld het geven van goede voorlichting behoort tot de mogelijkheden. Aan de expositie-zijde kan door wet- en regelgeving worden getracht de blootstelling aan stoffen en straling tot een minimum te beperken.

Hoewel het waarschijnlijk is dat in een behoorlijk aantal gevallen de genetische make-up en/of de life style de voornaamste rol in het ontstaan van ziekten en aandoeningen zullen spelen, is het reduceren van de blootstelling aan externe agentia de enige factor waar de overheid werkelijk een hand in heeft. Reductie van expositie zal dus worden nagestreefd, ondanks de relativerende en vaak terechte opmerking dat, behoudens enkele uitzonderingen, de blootstelling aan stoffen die vanuit overheidswege gereguleerd worden, geen werkelijke bedreiging vormt voor de algemene Nederlandse volksgezondheid. Men moet zich echter realiseren dat voor bepaalde gevoelige groepen binnen de humane populatie, de huidige blootstelling wél tot gezondheidseffecten kan leiden. Bovendien is de acceptatie van

onvrijwillige blootstelling (luchtverontreiniging rond Schiphol) minder dan de acceptatie van vrijwillige blootstelling (roken).

De overheid reguleert de blootstelling aan stoffen door in de preventieve risicoschatting blootstellingsniveaus aan te geven die worden verondersteld veilig te zijn voor de gehele populatie danwel geassocieerd te zijn met een acceptabel risico. Deze blootstellingsniveaus worden in een routinematig uitgevoerde normstellingsprocedure vastgesteld. Deze procedure is pragmatisch en snel en is gebaseerd op de *dosis-effect relaties* van stoffen. Overschrijdt de blootstelling een vastgesteld blootstellingsniveau, dan rijst de vraag welke, en in welke mate, effecten zullen optreden.

In de *actuele* risicoschatting wordt getracht het gezondheidsrisico te karakteriseren en te kwantificeren. Het risico van stoffen en straling wordt bepaald door:

- (i) de blootstelling: de blootstellingsroute, aard en intensiteit van de blootstelling.
- (ii) dosis-effect relaties: het type effect, de condities waaronder deze effecten optreden en de karakterisering van de bijbehorende dosismaat (externe, interne of doeldosis van moederstof of metaboliet).

Voor het schatten van blootstelling en de interne dosis zijn blootstellingsmodellen en depositie/dosimetrie modellen van belang. Voor het vaststellen van dosis-effect relaties kunnen statistische modellen (*beschrijvende* empirische modellen of statistische *kansmodellen*) en mechanistische *verklarende* modellen worden gebruikt.

Hoewel in het bovenstaande een onderscheid wordt aangegeven tussen preventieve en actuele risicoschatting, dient men zich te realiseren dat dit geen gangbare begrippen zijn. De preventieve en actuele risicoschatting kunnen ook worden beschouwd als een grove versus verfijnde methode van risico-evaluatie. De scheiding tussen preventieve en actuele risicoschatting is gelegen in het *doel*, zoals boven is aangegeven.

Het sectorprogramma Humane Blootstelling gaat in op het eerstgenoemde punt: de verschillende aspecten rond de blootstelling. In de volgende hoofdstukken van dit rapport zal nader worden ingegaan op de problematiek rond dosis-effect relaties in de risicoschatting. Hierbij zal eerst worden ingegaan op de procedure van de preventieve risicoschatting (normstellingsprocedure, H2) en op de actuele risicoschatting (H3). De rol van dosis-effect relaties en de hieraan ten grondslag liggende toxicokinetiek en toxicodynamie worden toegelicht in H4. In H5 komen de onzekerheden in de preventieve en actuele risicoschatting aan bod. Een prioritering van de hieruit volgende aandachtsgebieden komt aan de orde in H6. H7 geeft een overzicht aan projecten op het gebied van dosis-effect relaties. Dit overzicht is gemaakt aan de hand van de MAPs voor 1996. In de discussie (H8) worden conclusies die uit het rapport te trekken zijn samengevat en nader bediscussieerd. Eveneens wordt ingegaan op de aansluiting van projecten op de geprioriteerde aandachtsgebieden. In H9 wordt voorgesteld de discussie over dosis-effect relaties voort te zetten in de vorm van themamiddagen. Als bijlage tenslotte is een notitie opgenomen over het gebruik van gegevens uit geneesmiddelenonderzoek voor het verkrijgen van inzichten in verschillende extrapolaties (bv interspecies extrapolatie). Deze notitie is geschreven naar aanleiding van een conceptversie van dit rapport en de hieropvolgende discussie in de RAG (risk assessment group).

2. PREVENTIEVE RISICOSCHATTING

2.1. Doel

Het doel van de normstelling is het aangeven van dfe niveaus van blootstelling die voor de humane populatie als veilig kunnen worden beschouwd of een risico vertegenwoordigen dat als acceptabel wordt beschouwd. Hierbij is de keuze wat 'veilig' of 'acceptabel' is, een *politieke* beslissing.

2.2. Procedure voor het afleiden van advieswaarden

2.2.1. Inleiding

Hoewel voor de afleiding van de advieswaarden bij voorkeur epidemiologische gegevens worden gebruikt, heeft men in de praktijk meestal slechts de beschikking over dierexperimentele gegevens. De advieswaarde voor stoffen wordt afgeleid met behulp van een redelijk eenvoudige, pragmatische procedure die conservatief van karakter is. Een onderscheid wordt gemaakt tussen effecten 'met' en 'zonder' 'drempelwaarde'. Uitgangspunt is hierbij dat voor drempelwaarde stoffen een minimale dosis benodigd is om een ongewenst effect te veroorzaken. Het is dus mogelijk om een veilig blootstellingsniveau te karakteriseren. Voor niet-drempelwaarde stoffen (agentia die langs genotoxische weg kanker induceren) wordt verondersteld dat bij elke dosis, hoe klein ook, een effect kan optreden. Voor deze niet-drempelwaarde stoffen wordt derhalve een blootstellingsniveau afgeleid dat als acceptabel wordt gezien, bijvoorbeeld een blootstelling waarbij de kans op sterfte bij levenslange blootstelling 1 op de miljoen is. De huidige normstellingsprocedure voor stoffen wordt hieronder in het kort beschreven en is schematisch weergegeven in Fig. 2. Voor een uitgebreidere behandeling van de procedure wordt verwezen naar het rapport van Zeilmaker et al., 1995. Bij het afleiden van advieswaarden moet men zich hierbij realiseren dat de keuze van welk risico wordt aangemerkt als het maximaal toelaatbare een politieke keuze is. Binnen de Ministeries VWS en VROM bestaan verschillen ten aanzien van de politieke acceptatie van risico's.

Ook voor straling wordt de blootstelling die samenhangt met een acceptabel risico vastgesteld. Evenals bij stoffen kan voor straling een onderscheid worden gemaakt tussen deterministische (drempelwaarde) en stochastische (niet-drempelwaarde) effecten. Voor het afleiden van dosislimieten samenhangend met een bepaald acceptabel risico, wordt uitgegaan van de stochastische effecten, i.e. carcinogenese door blootstelling aan straling. Binnen de stralingswereld wordt voor de risicoschatting gebruik gemaakt van internationaal overeengekomen modellen (ICRP-modellen). Op de (preventieve en actuele) risicoschatting van straling wordt in dit rapport niet verder op ingegaan.

2.2.2. Drempelwaarde stoffen

Voor drempelwaarde stoffen waartoe ook *niet*-genotoxisch carcinogenen worden gerekend, wordt ervan uitgegaan dat een drempel-dosis bestaat. Is de dosis in het doelwit-orgaan (doeldosis) lager dan deze drempeldosis, dan zullen er bij deze doeldosis (en de erbij horende externe dosis) geen ongewenste effecten optreden.

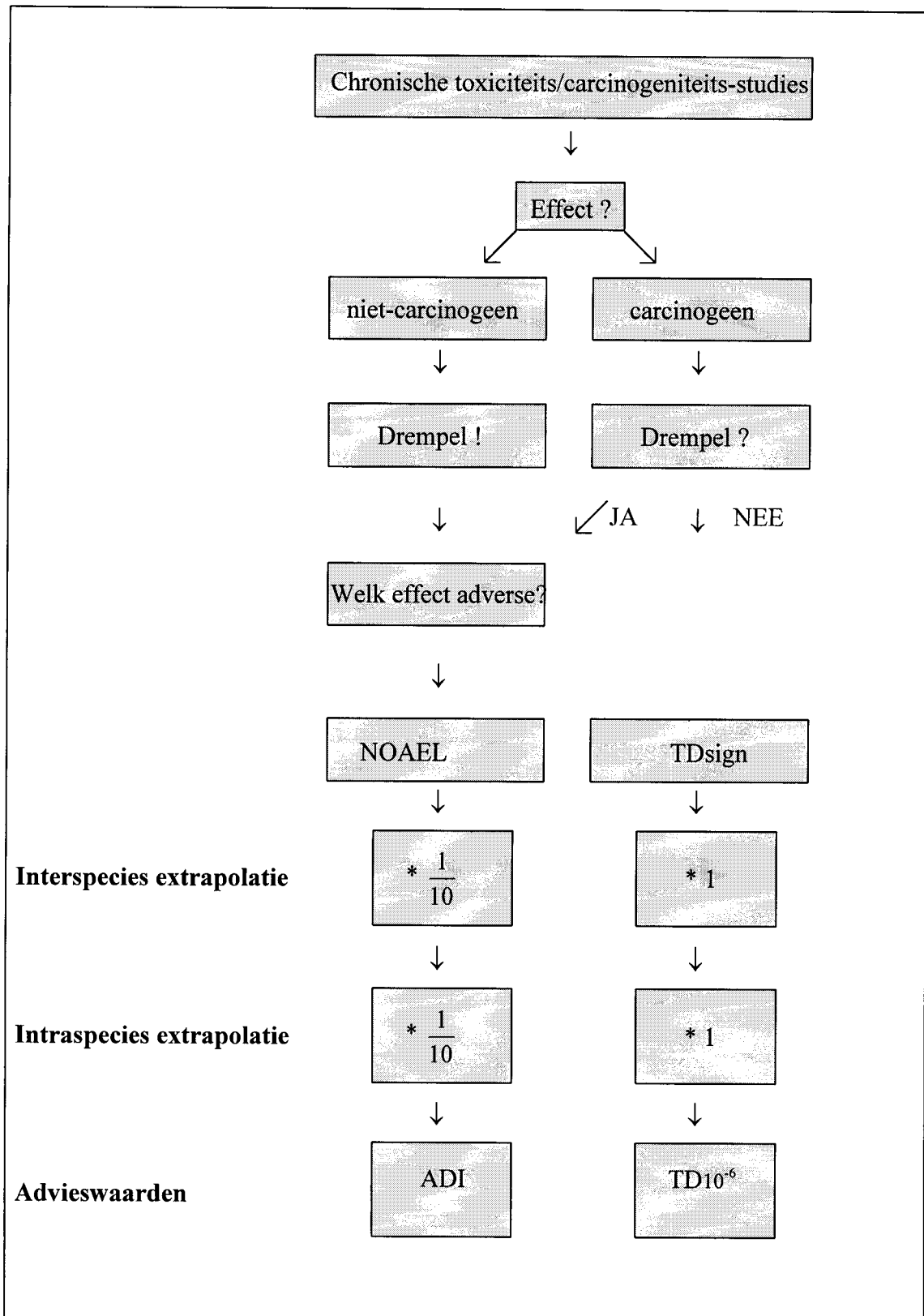


Fig. 2 Normstellingsprocedures voor drempelwaarde en niet-drempelwaarde stoffen

De drempelwaarde benadering berust op de veronderstelling dat de interactie tussen stof en macromolecuul de cellulaire processen niet verstoort, zolang de cel de beschadigde of geïnactiveerde moleculen kan vervangen of reactiveren. Zijn de schade-veroorzakende interacties groter dan het herstel-vermogen van de cel, dan zal dit wél tot toxiciteit (en bij niet-genotoxisch carcinogenen tot DNA mutaties) leiden. De drempelwaarde benadering wordt toegepast op alle stoffen, behalve op genotoxisch carcinogenen die covalent reageren met DNA. Voor genotoxisch carcinogenen waarvoor duidelijk is aangetoond dat de genotoxiciteit langs *indirecte* weg tot stand komt, d.w.z. níet via een directe interactie tussen stof en DNA, wordt óók de drempelwaarde benadering gehanteerd. Indien voor een carcinogeen de drempelwaarde benadering wordt gehanteerd, kan dit betekenen dat de NOAEL wordt afgeleid voor een effect dat *geen* relatie heeft met de tumorvorming. Dit is het geval wanneer de NOAEL voor dit betreffende effect lager ligt dan de NOAEL van een met tumorvorming associeerbaar effect, hetwelk overigens niet in alle gevallen bekend of meetbaar is.

Voor drempelwaarde stoffen wordt het schadelijk ('adverse') effect geïdentificeerd én de dagelijkse dosis waarbij dit effect nog niet optreedt, de No-Observed-Adverse-Effect-Level of NOAEL waarde. De NOAEL is de hoogste dosering waarbij de behandelde groep nog geen statistisch significante 'adverse' afwijkingen geeft ten opzichte van de controle groep. Bij voorkeur wordt de NOAEL afgeleid uit een chronische studie. De voor de mens veilig geachte dagelijkse blootstelling, bijvoorbeeld de ADI (Aanvaarde Dagelijkse Inname) voor additieven of TDI (Toegestane Dagelijkse Inname) voor residuen en contaminanten, wordt uit deze NOAEL met behulp van onzekerheidsfactoren (uncertainty factors, UF) voor interspecies en intraspecies extrapolatie afgeleid. Indien geen chronische NOAEL beschikbaar is, dan kan eventueel geëxtrapolerd worden uit een semi-chronische NOAEL of een chronische LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) door het gebruik van extra onzekerheidsfactoren.

$$ADI = \frac{\text{chronische NOAEL}}{UF_1 * UF_2} = \frac{\text{semichronische NOAEL}}{UF_1 * UF_2 * UF_3} = \frac{\text{chronische LOAEL}}{UF_1 * UF_2 * UF_4}$$

waarbij:

	<u>extrapolatiestap</u>	<u>default</u>
UF ₁	interspecies (van dier naar mens)	10
UF ₂	intraspecies (binnen de humane populatie)	10
UF ₃	van semichronisch naar chronisch	10
UF ₄	van LOAEL naar NOAEL	10

In geval sprake is van intermitterende blootstelling (bv. bij inhalatie-experimenten met een blootstelling van 6 uur per dag, 5 dagen per week) wordt de NOAEC (No-observed-adverse-effect-concentration) geëxtrapolerd naar een continue NOAEC door gebruik te maken van Haber's Law. Haber's Law veronderstelt dat de blootstellingsconcentratie en blootstellingsduur van gelijk gewicht zijn in het veroorzaken van het toxische effect (*Concentratie * Tijd = Constant Effect*).

Route-to-route extrapolatie wordt toegepast als bijvoorbeeld geen inhalatoire toxiciteitsgegevens voorhanden zijn, maar de orale toxiciteit wel bekend is. De extrapolatie tussen de routes wordt gedaan in geval van *systemische* effecten en is gebaseerd op aannames betreffende de biobeschikbaarheid van de stof via de verschillende routes.

2.2.3. Niet-drempelwaarde stoffen

De niet-drempelwaarde benadering wordt gehanteerd voor die *genotoxisch* carcinogene stoffen die covalent reageren met DNA (eventueel na metabole omzetting). Deze directe interactie met DNA kan tot *blijvende* veranderingen in de erfelijke code, d.w.z. tot mutaties, leiden. Aangezien bij blootstelling aan deze stoffen mutaties met een zekere waarschijnlijkheid kunnen optreden, en mutaties de grondslag vormen voor de tumor-vorming, is er in principe géén dosis waarbij tumor-vorming is uit te sluiten. De relatie tussen blootstelling en relevant effect (mutaties) heeft derhalve een *stochastisch* karakter.

Voor het afleiden van advieswaarden wordt uitgegaan van de laagste dosis in een dierexperiment waarbij ten opzichte van controle dieren nog een significant verhoogde tumor-incidentie is waargenomen: de Tumor Dose_{sign} of TD_{sign}. Uitgaande van de TD_{sign} wordt via lineaire extrapolatie ((Simple) Dutch Method) het blootstellingsniveau berekend dat overeenkomt met een additioneel tumor-risico van 1 op 10⁶ bij levenslange blootstelling: TD₁₀₋₆. De blootstelling behorend bij dit additionele tumorrisko wordt beschouwd als een acceptabele blootstelling voor de mens. Er worden voor deze agentia, i.t.t. de afleiding van advieswaarden voor drempelwaarde agentia, dus geen onzekerheidsfactoren gehanteerd voor interspecies extrapolatie én voor het verschil in gevoeligheid voor het effect binnen de humane populatie (intraspecies extrapolatie).

Als de TD_{sign} afgeleid is uit studies waarin blootstelling en/of observatie niet continue of chronisch waren, dan wordt via *Haber's Law* ($C \times T = \text{constant}$) een TD_{sign} voor continue, chronische blootstelling afgeleid. Als de TD₁₀₋₆ afgeleid is voor een andere blootstellings-route, dan wordt route-to-route extrapolatie toegepast overeenkomstig de procedure voor drempelwaarde stoffen.

In geval wél bruikbare epidemiologische gegevens beschikbaar zijn, wordt een Relatief Risico (RR) of Standaard Mortaliteits Ratio (SMR) voor een bepaalde tumor en een bekende blootstelling bepaald. Vanuit deze gegevens wordt eveneens via lineaire extrapolatie een TD₁₀₋₆ afgeleid.

2.3. Advieswaarden en hun betekenis

De hierboven beschreven normstellingsprocedure is pragmatisch, snel en in het algemeen conservatief. Bij het vaststellen van advieswaarden blijft echter een zekere mate van expert judgement noodzakelijk. Dit geldt bijvoorbeeld voor het toepassen van afwijkende onzekerheidsfactoren, maar met name voor het interpreteren van genotoxiciteitstesten. De beslissing of een stof wel of niet genotoxisch is, en wel of niet stochastisch werkt, kan verregaande consequenties voor de risicoschatting hebben. Deze beslissing wordt echter belemmerd door het feit dat goede *in vivo* genotoxiciteitstesten momenteel niet voorhanden zijn. Het is dus mogelijk dat een stof onterecht als een drempelwaarde stof of een niet-drempelwaarde stof wordt beschouwd.

De advieswaarde zelf geeft een niveau van blootstelling weer waarbij verwacht wordt dat er of geen ongewenste effecten in de humane populatie aanwezig zullen zijn of dat het risico op sterfte door blootstelling aanvaardbaar klein wordt geacht. Bij het afleiden van een NOAEL of TD_{sign} worden echter grote onzekerheden geïntroduceerd (zie ook 3.3. Risico bij normoverschrijding?). Hierdoor en door het gebruik van default onzekerheidsfactoren voor extrapolatiedoeleinden wordt de advieswaarde omgeven door een onbekende marge van onzekerheid. Blootstelling op of onder de advieswaarde vormt dus geen garantie voor de afwezigheid van adverse effecten in de humane populatie, evenmin als blootstelling op niveaus boven de advieswaarden per definitie een risico voor de volksgezondheid zal betekenen. Bovendien geeft een advieswaarde geen inzicht in de ernst van effecten die op kunnen treden bij blootstellingsniveaus boven de advieswaarde.

2.4. Verschillen in advieswaarden tussen VROM vs VWS

Bij de afleiding van voor de mens veilig geachte blootstellingsniveaus worden, afhankelijk van het beleidskader, een aantal verschillende begrippen gehanteerd. Zo hanteert het Ministerie van VWS voor drempelwaarde stoffen de ADI of de TDI en voor niet-drempelwaarde stoffen de '1 op 10⁶' waarde bij levenslange blootstelling. Het Ministerie van VROM hanteert daarnaast nog de begrippen MTR (maximaal toelaatbaar risico) en VR (verwaarloosbaar risico). Voor niet-drempelwaarde stoffen is het MTR gelijk aan '1 op 10⁶' per jaar, overeenkomend met '1 op 10⁴' levenslang; het VR is de '1 op 10⁶' levenslang. Verder houdt VROM ook rekening met de gezamenlijke werking van stoffen (combinatie-effecten). Voor drempelwaarde stoffen wordt een factor van 100 gereserveerd, zodat het VR = ADI/100. Voor niet-drempelwaarde stoffen wordt het MTR voor alle stoffen tesamen MTR' = 1 op 10⁵ per jaar of 1 op 10³ levenslang. Er wordt voor het totaal aan niet-drempelwaarde stoffen dus een 10 x hoger risico geaccepteerd dan voor de afzonderlijke stoffen. Het verwaarloosbaar risico voor alle stoffen tesamen VR' = 1 op 10⁵ levenslang. In Tabel 1 zijn deze begrippen voor de Ministeries VWS en VROM naast elkaar gezet.

Eerder is al opgemerkt dat de acceptatie van risico's een politieke keuze is. Het is echter opmerkelijk, dat er op dit gebied dergelijke verschillen bestaan tussen VWS en VROM.

Tabel 1. Overzicht advieswaarden VWS en VROM bij levenslange blootstelling:

			DREMPEL	GEEN DREMPEL
MIN. VWS	ENKELE STOF		ADI	10 ⁻⁶ levenslang
MIN. VROM	ENKELE STOF	MTR VR	ADI ADI/100	10 ⁻⁴ levenslang 10 ⁻⁶ levenslang
	STOFFEN TOTAAL	MTR VR		10 ⁻³ levenslang 10 ⁻⁵ levenslang

MTR = Maximaal toelaatbaar risico; VR = Verwaarloosbaar risico

3. ACTUELE RISICOSCHATTING

3.1. Doel

Het doel van de actuele (kwantitatieve) risicoschatting is het aangeven van het risico voor de humane populatie bij een bepaalde blootstelling aan een bepaald agens. De risicoschatting kan de gehele populatie of alleen een bepaalde risicogroep van de populatie betreffen.

Risicogroepen kunnen worden geïdentificeerd op basis van hun genetische constitutie (verhoogde gevoeligheid), op basis van verschillen in fysiologische status (leeftijdsverschillen, zwangerschap etc.) en/of op basis van een verhoogde blootstelling (regioverschillen, arbeidsomstandigheden etc).

3.2. Schatten van de blootstelling

Voor de actuele risicoschatting zijn allereerst gegevens over de werkelijke blootstelling van belang. Als er geen directe blootstellingsgegevens voorhanden zijn, kan de blootstelling worden geschat met behulp van een blootstellingsmodel. Een voorbeeld van een blootstellingsmodel is het RIVM-model CONS-EXPO (Van Veen, 1995). CONS-EXPO schat de humane blootstelling en opname via de orale, inhalatoire en dermale route. Het RIVM-model STEM (Slob, 1993) schat de orale blootstelling uit de concentraties in voedingsmiddelen. Het model AIRPEX (Scheidelen et al., 1995) schat de inhalatoire blootstelling, rekening houdend met lichamelijke activiteiten (veranderend ademminuutvolume) en wisselende concentraties in de lucht.

3.3. Risico bij overschrijding van de advieswaarde?

Overschrijdt de geschatte blootstelling de vastgestelde advieswaarde, dan kunnen ongewenste gezondheidseffecten niet worden uitgesloten en is een actuele risicoschatting gewenst. Als eerste is een goed inzicht in de blootstelling benodigd. Verder is het van belang te weten welke gevoelige groepen binnen de humane populatie aanwezig zijn. Het vaststellen van deze gevoelige groepen en de relatieve omvang hiervan is echter een zeer moeilijk punt.

Voor het vaststellen van het risico bij normoverschrijding is ook het *soort* effect dat in beschouwing wordt genomen zeer relevant. Terwijl bij niet-drempelwaarde stoffen tumorvorming (is gelijkgesteld aan *sterfte*) als eindpunt wordt genomen, zijn bij drempelwaarde stoffen systemische toxicologische eindpunten die als *adverse* worden aangemerkt relevant. Het is echter niet duidelijk hoe toxicologische effecten doorwerken in een voor de volksgezondheid/maatschappij/politiek relevanter eindpunt zoals bv. medicijngebruik of het aantal ziekenhuisopnamen. Het is zelfs de vraag óf er een duidelijke koppeling bestaat tussen toxicologisch adverse effecten en de (kans op) ziekten en sterfte. Meer inzicht in hoe de relatief 'beperkte' adverse effecten (gemeten in proefdier en/of mens) relateren aan 'ge-aggregeerde' gezondheidseffecten in de mens, zou dan ook gewenst zijn.

Óf de overschrijding van een advieswaarde zal leiden tot waarneembare effecten voor de mens is afhankelijk van (i) het betrouwbaarheidsinterval rond de advieswaarde en (ii) de vorm van de dosis-effect curve in de humane populatie.

Als de advieswaarde gebaseerd is op dierexperimentele gegevens, dan geldt voor drempelwaarde stoffen dat de nauwkeurigheid waarmee de NOAEL is vastgesteld varieert met de toegepaste methode (zie rapport 659101 003, Zeilmaier et al. 1995). Op deze NOAEL worden vervolgens verschillende standaard onzekerheidsfactoren toegepast om te komen tot een humane advieswaarde. Deze onzekerheidsfactoren zijn zo gekozen dat verondersteld wordt dat via deze procedure voor (bijna) *alle* stoffen advieswaarden worden afgeleid die als 'veilig' kunnen worden beschouwd voor de algemene humane populatie. Vanwege de grote onzekerheidsfactoren die bij de extrapolaties gebruikt worden, lijkt het daarom niet waarschijnlijk dat blootstelling op of onder het niveau van de advieswaarde van drempelwaarde stoffen of een (lichte) overschrijding hiervan effecten in de humane populatie teweeg zal brengen. Aan de andere kant kan echter, ten gevolge van dezelfde onzekerheid, het optreden van effecten bij blootstellingen rond de advieswaarde nooit volledig worden uitgesloten. Met name bepaalde gevoelige groepen in de populatie kunnen effecten door blootstelling ondervinden.

Evenals de NOAEL wordt de voor niet-drempelwaarde stoffen afgeleide TD_{sign} omgeven door een marge van onzekerheid. Door middel van lineaire extrapolatie (Dutch Method) wordt de TD_{sign} geëxtrapolerd naar de TD_{10⁻⁶}. Deze procedure is conservatief vergeleken bij andere methoden (Johansson, 1990; GR 1994) en de afgeleide advieswaarden zijn ook veelal lager dan in andere landen. Er is al met al geen zekerheid in hoeverre de advieswaarde ook werkelijk representatief is voor het 10⁻⁶ risico voor de mens. Een overschrijding van de advieswaarde zal altijd tot een verhoging van het risico leiden, maar onduidelijk is of hiermee het 10⁻⁶ risico voor de mens werkelijk wordt overschreden.

Bij normoverschrijding is de helling en de vorm van de humane dosis-effect curve van belang. Zo zullen effecten in geval van een steile dosis-effect curve, bij normoverschrijding sneller merkbaar zijn dan in geval van een vlakke curve. De humane dosis-effect curve is echter meestal niet bekend, terwijl bovendien binnen de humane populatie dosis-effect relaties voor verschillende groepen met verschillende gevoeligheden van elkaar zullen verschillen. Enigzins terzijde hiervan kan worden opgemerkt dat aangezien individuele dosis-effect relaties de dosis-effect relatie van de populatie bepalen, het op populatieniveau waarschijnlijk niet mogelijk is uit te gaan van het drempelwaarde-concept.

4. DOSIS-EFFECT RELATIES IN DE RISICOSCHATTING

Zoals bleek uit hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 zijn dosis-effect relaties van belang in zowel de preventieve als de actuele risicoschatting. Bij de preventieve risicoschatting wordt de dosis-effect curve echter slechts minimaal gebruikt en is enkel van kwalitatief belang. In de actuele risicoschatting is enig kwantitatief inzicht in het verloop van de dosis-effect curve van wezenlijk belang. In de eerste paragraaf van dit hoofdstuk wordt in het kort ingegaan op de aan de dosis-effect relatie liggende processen. Aangezien de actuele risicoschatting zich richt op risico's voor de *humane* situatie wordt voorts aandacht besteed aan het gebruik van humane vs dierexperimentele gegevens in de risicoschatting. Tenslotte wordt ingegaan op hoe dosis-effect relaties kunnen worden beschreven.

4.1. De toxicokinetiek en toxicodynamie bepalen de vorm van een dosis-effect curve

Bij de interpretatie en evaluatie van dosis-effect curves is het van belang rekening te houden met het feit dat deze curves bepaald worden door de eraan ten grondslag liggende toxicokinetiek enerzijds en de toxicodynamie anderzijds. De toxicokinetiek bestudeert de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van stoffen. De toxicodynamie omvat de identificatie van de toxicant (moederstof, metaboliet) en de wijze waarop deze een ongewenst effect veroorzaakt. In Fig. 3 wordt aangegeven hoe toxicokinetiek en toxicodynamie relateren aan blootstelling en effect.

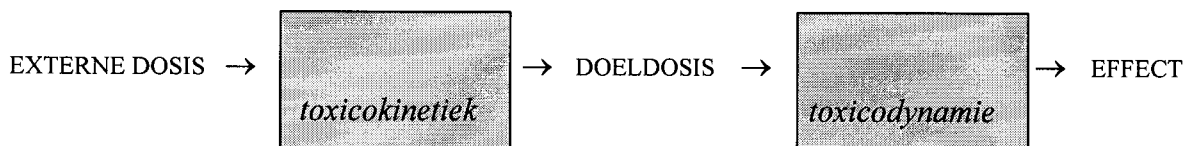


Fig. 3 Conceptuele weergave van de keten van blootstelling (externe dosis) tot effect

Onder de in Fig. 3 genoemde *externe dosis* wordt die dosis verstaan die zich in de lichaamsholten bevindt, uitgedrukt per eenheid lichaamsgewicht. Uit de externe dosis wordt door toxicokinetische 'processing' de *doeldosis* in de tijd opgebouwd. De doeldosis zou hier gedefinieerd kunnen worden als die dosis van de toxische verbinding (moederstof of metaboliet) die het doelweefsel (het voor het toxische effect relevante weefsel) bereikt. Via de toxicodynamie veroorzaakt de doeldosis een bepaald effect.

Hoewel Fig. 3 de suggestie wekt dat toxicokinetiek en -dynamie gescheiden processen zijn, die na elkaar plaatsvinden, is niets minder waar. Toxicokinetische en toxicodynamische processen zijn zeer nauw gekoppeld en treden tegelijkertijd op. Waar toxicokinetiek eindigt en toxicodynamie begint, is vaak moeilijk aan te geven. De bioactivatie van stoffen tot toxische metabolieten kan enerzijds worden beschouwd als toxicokinetiek (i.e. metabolisme), maar anderzijds als een onderdeel van de toxicodynamie (zonder bioactivatie geen effect). Bovendien vertonen toxicokinetische en -dynamische processen een wisselwerking met de 'omgeving'. Zo worden toxicokinetiek en -dynamie sterk beïnvloed door determinanten vallend onder life-style, genetische make-up en blootstelling. Verder is de 'uitkomst' van

toxicokinetische en toxicodynamische processen sterk afhankelijk van het doseringsprofiel (blootstelling in de tijd).

Aangezien de toxicokinetiek en -dynamie het verloop van de dosis-effect relatie bepalen, is inzicht in deze processen voor een adequate actuele risicoschatting onmisbaar. Zonder dit inzicht kunnen extrapolaties zoals bv. van proefdier naar mens of van hoge naar lage dosis tot sterke over- of onderschattingen van het risico leiden.

4.2. Het gebruik van humane data

Veilige of acceptabele blootstellingsniveaus worden afgeleid voor de *menselijke* populatie. Het ligt daarom voor de hand om bij de risicoschatting uit te gaan van humane gegevens.

Het gebruik van epidemiologische gegevens heeft als voordeel dat de gemeten gezondheidseffecten (i) een gevolg zijn van de werkelijke blootstelling en (ii) de verschillen in life-style en genetische make-up mede weerspiegelen. Een nadeel van epidemiologische studies is echter dat de blootstelling slecht is gekarakteriseerd. Vaak is behalve de actuele blootstelling ook de blootstelling in het verleden van belang. Dit geldt met name voor effecten met een lange latentie-tijd. Het ontbreken van goede blootstellingsgegevens bemoeilijkt het vaststellen van dosis-effect relaties uit epidemiologische gegevens. Hierdoor vormt het vaststellen van dosis-effect relaties een groot probleem. Verder is met name in het lage-dosisgebied de invloed van versturende variabelen ('confounding factors') groot. Hierbij komt nog dat agentia-specifieke effecten zelden meetbaar zijn en causale relaties tussen blootstelling en effect moeilijk aantoonbaar. Mogelijk kunnen epidemiologische gegevens beter worden benut als er inzicht is in vroege effect-parameters. Ook zou meer inzicht in genetische verschillen tussen mensen wenselijk zijn. Gezien de beperkingen van de epidemiologie, zijn epidemiologische gegevens vaak meer bruikbaar voor het traceren van omstandigheden welke tot effecten leiden (een soort 'hazard identification'), dan voor een kwantitatieve risicoschatting.

Vrijwilligersonderzoek kan een waardevolle bijdrage leveren aan het verkrijgen van inzicht in toxicokinetiek en toxicodynamie bij de mens. Dergelijke humane gegevens zijn van groot belang om bijvoorbeeld onzekerheden met betrekking tot interspecies extrapolatie te reduceren. Vrijwilligersonderzoek zal echter alleen met relatief 'onschuldige' stoffen uitgevoerd kunnen worden.

Behalve uit vrijwilligersonderzoek kunnen gegevens betreffende bijvoorbeeld het metabolisme van een stof worden verkregen uit *in vitro* experimenten met humaan weefsel (bv. obductie-materiaal). Door humaan met dierlijk weefselmateriaal te vergelijken, is het mogelijk om enig inzicht in interspeciesverschillen te krijgen, bijvoorbeeld op het niveau van metabolisme.

4.3. Het gebruik van proefdiergegevens

Vaak is het niet mogelijk om uit epidemiologische gegevens humane dosis-effect relaties te karakteriseren. Ook andere humane gegevens zijn vaak beperkt of geheel niet voorhanden,

waardoor vaak wordt teruggegrepen naar proefdiergegevens, die de volgende voordelen bieden:

- de blootstelling is goed te definiëren: hoogte van de dosis, dosistempo, route, enkelvoudige of meervoudige blootstelling
- toxicokinetiek en toxicodynamie kunnen worden bestudeerd onder bekende omstandigheden
- modelparameters kunnen worden bepaald (zie 4.4)
- de gegevens zijn te gebruiken voor modelvalidatie (zie 4.4)

Het gebruik van dierexperimenteel bepaalde dosis-effect relaties in de humane risicoschatting heeft echter ook verscheidene nadelen. Zo wordt in het algemeen aangenomen dat het type effect, de dosis-afhankelijkheid als ook het aan het effect ten grondslag liggende mechanisme bij mens en proefdier hetzelfde zijn. Hoewel in zekere mate erkend wordt dat de effecten tussen mens en dier kwantitatief kunnen verschillen (denk aan het gebruik van een onzekerheidsfactor van 10 voor interspecies extrapolatie bij de preventieve risicoschatting), wordt in het algemeen aangenomen dat ze kwalitatief vergelijkbaar zullen zijn. Of en in welke mate deze aannames valide zijn zal per stof verschillen. Verder is de relatie tussen adverse effecten in het dier en gezondheidseffecten in de mens niet altijd duidelijk. Bepaalde effecten zullen wel voor het dier maar niet voor de mens relevant zijn. Bovendien zijn er verschillende effecten die wel bij de mens maar niet bij het dier kunnen worden waargenomen. Te denken valt aan hoofdpijn, misselijkheid, subjectieve risicobeleving etc.

Meer inzicht in de interspeciesstap kan wellicht verkregen worden uit de farmacologie. Farmaca worden zowel dierexperimenteel als humaan (klinische trials) uitvoerig getest. Derhalve beschikt men in dit vakgebied zowel over humane als dierexperimentele gegevens voor gewenste en ongewenste effecten (bijwerkingen). Aangezien de farmacologie zich richt op blootstellingsniveaus voor de mens waarbij duidelijke therapeutische effecten optreden is echter, uit het oogpunt van risicoschatting, de hoge dosis-lage dosis extrapolatie onvermijdelijk.

Het gebruik van dierproeven neemt niet alleen het probleem van interspecies extrapolatie met zich mee. Ook blootstellingscondities moeten worden geëxtrapoleren. De dierexperimenteel bepaalde dosis-effect curve beschrijft in wezen een dosis-effect relatie voor een zeer specifieke blootstellingssituatie (bv. chronische blootstelling via het dieet), meestal gebaseerd op routinematig uitgevoerde toxiciteitstesten volgens OECD-richtlijnen). Door het gebruikte dosisprotocol zijn slechts alleen enkele punten in een beperkte dosis-'range' opleveren. De constructie van een dosis-effect *curve* is echter veelal niet mogelijk. Hierdoor zijn de dosis-effect relaties in het dier slecht gekarakteriseerd.

De humane blootstelling is echter zelden van chronische aard. Zonder enig inzicht in onderliggende mechanismen is het moeilijk om te extrapoleren naar blootstellingscondities anders dan getest. Hierbij komt ook nog dat in proefdieren effecten worden gemeten bij doseringen die in het algemeen orden van grootte hoger liggen dan die waaraan de mens blootstaat of zal blootstaan. Een extrapolatie van hoge dosis naar lage dosis is dan ook onvermijdelijk.

4.4. Modellen om dosis-effect relaties te beschrijven

4.4.1. Statistische modellen

Dosis-effect relaties kunnen op worden verkregen uit dierexperimenteel of humaan onderzoek. De empirische dosis-effect relaties kunnen vervolgens statistisch worden beschreven door de best passende functie op de gegevens te fitten. Deze beschrijvende functie is te beschouwen als een statistisch model voor de dosis-effect relatie. Betreft het een dosis-effect relatie in de *humane* populatie, dan kan het model worden gebruikt voor de actuele risicoschatting. Een interspecies extrapolatie is in dit geval overbodig. Een nadeel van een statistisch beschrijvend model is dat het de dosis-effect relatie weergeeft onder specifieke omstandigheden. Hierdoor verliest het model aan voorspellende waarde als de omstandigheden (blootstellings- of populatiegegevens) wijzigen.

Een andere vorm van statistisch modelleren is het gebruik van waarschijnlijkheidsbenaderingen (kansmodellen). Deze kunnen bijvoorbeeld worden toegepast bij biologische processen waarvoor wordt aangenomen dat er sprake is van stochasticiteit.

4.4.2. Mechanistische modellen

Dosis-effect relaties kunnen ook worden 'beschreven' door gebruik te maken van fysiologische mechanistische modellen. Voor deze modellen is echter inzicht nodig in de *humane* toxicokinetiek en -dynamie. Een compleet inzicht in de achterliggende mechanismen is hierbij echter niet noodzakelijk. Bij gebrek aan humane gegevens kunnen dierlijke parameters (onder bepaalde aannames) in het model worden opgenomen.

De *toxicokinetiek* kan worden beschreven met behulp van op de fysiologie gebaseerde farmacokinetische modellen (PBPK-modellen). Een PBPK-model is opgebouwd uit verschillende (orgaan)compartimenten waardoor bloed stroomt. Een PBPK-model schat op een dynamische tijdsafhankelijke manier de concentratie van de biologisch actieve stof (moederstof of metaboliet) in het doelweefsel (doeldosis). Een PBPK-model beschrijft dus de relatie tussen externe dosis en doeldosis. Voor de risicoschatting kan de doeldosis direct worden gerelateerd aan het toxische effect. Als zodanig vormt het gebruik van een kinetisch model een verfijning van de risicoschatting die uitgaat van de relatie tussen externe dosis en effect.

De validiteit van een lineaire relatie tussen doeldosis en effect is echter discutabel. Voor een gedegen risicoschatting is daarom het combineren van toxicokinetiek en toxicodynamie een vereiste. Een *toxicodynamisch* model beschrijft de cruciale interacties van de doeldosis die in het organisme leiden tot het ongewenste effect en bevat fysiologische en biochemische parameters. Voor de constructie van een toxicodynamische model is enig inzicht in het onderliggende mechanisme en de onderlinge (kwantitatieve) samenhang tussen effecten onontbeerlijk. Het formuleren van het conceptuele kader van een toxicodynamisch proces is een belangrijke stap van het toxicodynamisch modelleren.

Doordat toxicokinetische en toxicodynamische modellen de toxicokinetiek en -dynamie op een tijdsafhankelijke manier beschrijven, is het mogelijk om bij verschillende blootstellingsprofielen de doeldosis en het aan de doeldosis gerelateerde effect in de tijd te schatten. Het gebruik van mechanistische modellen maakt het bijvoorbeeld mogelijk om de effecten in het lage dosisgebied te voorspellen. Door deze 'biologische' onderbouwing neemt het vertrouwen in de hoge dosis-

lage dosis extrapolatie en de ermee verkregen advieswaarde toe. Doordat de modellen uitgaan van de humane fysiologie en zoveel mogelijk gebruik maken van humane parameters is ook de noodzaak tot interspecies extrapolatie gereduceerd. Humane gegevens kunnen worden verkregen uit klinische studies, studies met vrijwilligers of door experimenteel onderzoek met humaan weefselmateriaal. Een deel van de benodigde parameters is in de literatuur beschikbaar, of is uit de literatuurgegevens te schatten.

Men moet zich echter realiseren dat ook mechanistische modellen slechts *vereenvoudigingen* van de werkelijkheid zijn. Hierbij wordt uitgegaan van een conceptueel kader voor de toxicokinetiek en/of -dynamie. Dit conceptuele kader omvat de vermeend belangrijkste stappen van het toxicokinetisch/dynamisch proces. Wordt het concept gebaseerd op het werkingsmechanisme in het dier, dan dienen er duidelijke aanwijzingen te zijn dat eenzelfde mechanisme ook aannemelijk is voor de mens. In een mechanistisch model wordt slechts de 'rode draad' van toxicokinetiek en -dynamie weergegeven. Er wordt dus een beperkt aantal wiskundige vergelijkingen gebruikt om de werkelijkheid na te bootsen. Vandaar dat ook mechanistische modellen tot op een zekere hoogte te beschouwen zijn als beschrijvende modellen. De *validatie* van mechanistische modellen is dan ook een belangrijk onderdeel van modelontwikkeling.

Een voorbeeld van een aanzet op het gebied van het 'toxicodynamisch' modelleren in het veld van de carcinogenese is de ontwikkeling van het Moolgavkar-Venzon-Knudson model dat tracht de *bepalende* stappen in het proces van carcinogenese op een tijdsafhankelijke wijze te beschrijven. Het MVK-model kan onder andere helpen bij het verkleinen van de extrapolatiestap vanuit het meetbare effect gebied (hoge dosis in chronische dierstudie) naar het '1 op 10⁶' risico (lage dosis humane populatie). In tegenstelling tot de 'Simple Dutch Method' maakt het MVK-model gebruik van alle gegevens, dat wil zeggen alle toegepaste doseringen en de waargenomen tijdstippen waarop tumoren bij de individuele dieren ontstaan. Bovendien kunnen de bij lagere doseringen meetbare effecten zoals pre-neoplastische lesies of andere met tumorvorming geassocieerde biologische parameters in het model worden ingebouwd.

Een voorbeeld van gecombineerd toxicokinetisch/toxicodynamisch modelleren is de risicoschatting van nitraat (Zeilmaker et. al, 1995). In dit nitraat/nitriet model zijn de kinetiek van nitraat en nitriet verbonden met de kritische toxicodynamische stap, nl. de vorming van MetHb in het bloed.

5. ONZEKERHEDEN IN DE PREVENTIEVE EN ACTUELE RISICOSCHATTING

In de vorige hoofdstukken zijn enkele van de onzekerheden in de risicoschatting al naar voren gekomen, zoals bijvoorbeeld variabele blootstelling, hoge-dosis-lage-dosis extrapolatie en interspecies extrapolatie. De onzekerheden in de risicoschatting hangen allen samen met een beperkt inzicht in dosis-effect relaties. In de preventieve risicoschatting worden de onzekerheden omzeild door het gebruik van (slecht onderbouwde) onzekerheidsfactoren. Het gebruik van vuistregels om tot een advieswaarde te komen, heeft als voordelen eenvoud en snelheid. Deze pragmatische aanpak leidt echter ook tot een advieswaarde waarbij niet duidelijk is of en tot welke gezondheidseffecten een overschrijding van de advieswaarde zal leiden (actuele risicoschatting). In het volgende stuk wordt nader op de verschillende onzekerheden in de preventieve en actuele risicoschatting ingegaan.

5.1. Het drempelwaarde-concept

Zoals eerder genoemd wordt bij de preventieve risicoschatting een onderscheid gemaakt tussen drempelwaarde stoffen en niet-drempelwaarde stoffen. Deze tweedeling kent niet enkel voorstanders. Een nadere beschouwing van de dosis-effect curven van de 'drempelwaarde stoffen' leidt tot de conclusie dat een goed gedefinieerde drempel niet aanwezig is, aangezien de 'adverse' effecten op cellulair niveau door andere effecten worden voorgegaan. Theoretisch zou een drempel niet bestaan, maar gaat het om de acceptatie van de mate van adversiteit van een effect. De aanwezigheid van schijnbare effect-drempels is eerder een gevolg van de beperktheid (i.e. de gevoeligheid) van meetmethoden.

Aan de andere kant, als wordt uitgegaan van het principe dat de effect-drempel de biologische homeostase weergeeft, zou óók voor genotoxisch carcinogenen die direct met DNA reageren een effect-drempel kunnen worden gedefiniëerd. Als drempeldosis zou die dosis benoemd kunnen worden, waarbij de DNA herstelcapaciteit ontoereikend is, of waarbij DNA-schade door andere (onbekende) oorzaken niet in afdoende mate wordt hersteld.

De opdeling van carcinogenen in drempelwaarde of niet-drempelwaarde stoffen heeft belangrijke consequenties voor de afgeleide advieswaarde. In het algemeen leidt de niet-drempelwaarde benadering tot beduidend strengere blootstellingsadvieswaarden (uitgaande van het 10^{-6} risico na levenslange blootstelling). Dit komt tegemoet aan het als bedreigender ervaren van het effect: kanker. De classificatie drempelwaarde of niet-drempelwaarde carcinogeen heeft dus grote invloed op het verdere verloop van de risico-evaluatie van carcinogenen. Er wordt derhalve veel gewicht toegekend aan de interpretatie en betrouwbaarheid van voorhanden zijnde resultaten uit genotoxiciteitstesten die hierin uitsluitsel zouden moeten geven. Een punt van zorg op dit gebied is dat de momenteel voorhanden zijnde *in vivo* testen slechts een zeer gering aantal organen betreffen en in gevoeligheid tekort schieten. Bovendien ontbreekt een belangrijk eindpunt, namelijk genmutaties (Kramers et al., 1991). De *ontwikkeling* en met name de *validatie* van van dergelijke testen is dan ook noodzakelijk. Momenteel wordt met dit oogmerk in internationaal kader gewerkt aan de validatie van enkele transgene diermodellen.

5.2. Vaststelling NOAEL

De preventieve risicoschatting richt zich in eerste instantie voornamelijk op de afleiding van de NOAEL. De gehanteerde methode is eenvoudig, pragmatisch en snel, maar heeft tot gevolg dat de NOAEL een slechte schatter kan zijn van de No-adverse-effect-level (NAEL, zie Fig. 4). De onzekerheid rond de NOAEL is zowel van kwalitatieve als kwantitatieve aard.

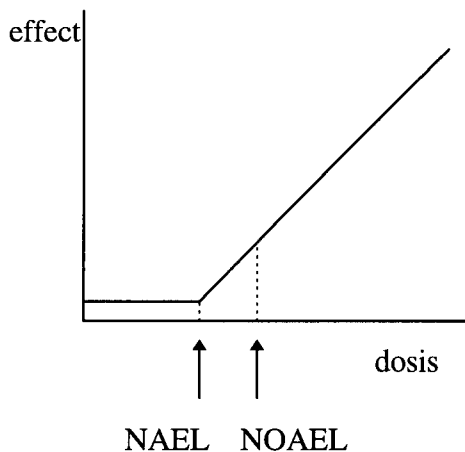


Fig. 4 Sterk versimpelde dosis-effect curve van een drempelwaarde stof. De NAEL is het werkelijke geen-effect-niveau. De NOAEL wordt experimenteel bepaald en is een schatter van de NAEL.

De kwalitatieve onzekerheid richt zich op de vraag: wat is adverse?. Deze vraag is te beschouwen als een afgeleide van de *samenhang van verschillende effecten* in een organisme en dus van de dosis-effect relaties van een stof. Veelal wordt bij de afleiding van de NOAEL gekeken naar het totaal-plaatje van de toxiciteit van een stof (expert judgement). De risicobeoordelaar evalueert de toxiciteit van een stof uitgaande van de huidige stand van de wetenschap. Er zijn echter geen duidelijke criteria *welke effecten* kwalitatief als adverse te beschouwen zijn.

De vraag welke mate van de effecten is adverse? heeft een zowel kwalitatief als kwantitatief karakter. Waar ligt het afkappunt tussen adverse en niet adverse? Welk percentage verhoging of verlaging is per individu te beschouwen als ongewenst en dus als adverse? Ook hiervoor bestaan geen duidelijke criteria.

De huidige normstellingsprocedure veroorzaakt een enorme onzekerheid in de schatting van de NAEL. De NOAEL wordt veelal afgeleid uit dierexperimenteel onderzoek, waarbij de doseringen redelijk ver uit elkaar kunnen liggen. Als gevolg hiervan kan de nauwkeurigheid waarmee de NOAEL de NAEL schat flink uiteenlopen. Voor een betere schatting van de NAEL zijn er methoden voorhanden die wél gebruik maken van de dosis-effect curve en rekening houden met de experimentele variatie. Een voorbeeld hiervan is Crump's benchmark dose (Zeilmaker et al, 1995). Het gebruik van deze methoden in de risicoschatting is echter nog niet algemeen.

Het gebrekkige inzicht in dosis-effect relaties dat leidt tot een slechte schatting van de NAEL, is ook de oorzaak van een minder adequate actuele risicoschatting. Voor de actuele risicoschatting is inzicht in de ongewenstheid van effecten, maar nog meer inzicht in de kwalitatieve en kwantitatieve samenhang tussen effecten een noodzaak.

5.3. Extrapolatie van hoge naar lage dosis

De risicoschatting wordt bemoeilijkt door het feit dat bij de voor de mens relevante lage doseringen, effecten moeilijk meetbaar zijn. Zelfs als metingen van (lichte) effecten wel mogelijk zijn, wordt de effectvoorspelling bemoeilijkt door de geringe statistische betrouwbaarheid van de gegevens in het onderste deel van de dosis-effect curve. In het algemeen wordt daarom in de preventieve risicoschatting uitgegaan van punten op de dosis-effect curve waar effecten nog net of net niet meer meetbaar zijn (TD_{sign} of NOAEL). Voor de actuele risicoschatting is echter inzicht in het verloop van de dosis-effect curve in het lage dosisgebied van groot belang.

Het gebruik van meer gevoelige effecten of testsystemen kan meer inzicht geven in het lage dosisgebied van de dosis-effect curve, mits de kwantitatieve en kwalitatieve relatie van deze effecten of testsystemen met 'hogere orde' effecten/systemen duidelijk is. Het is duidelijk dat hierbij inzicht in het *mechanisme* dat aan geobserveerde effecten ten grondslag ligt van groot belang is. Is het onderliggende mechanisme redelijk bekend, dan kan dit omgezet worden in een mechanistisch effectmodel. Dergelijke modellen bieden dus perspectief voor het voorspellen van effecten bij relevante lage doseringen.

Het verdient de voorkeur om een mechanistisch model te baseren op humane data, bijvoorbeeld vrijwilligersstudies of obductiemateriaal. Onder de aanname dat dierexperimentele parameters vergelijkbaar zijn, kan eventueel gebruik worden gemaakt van dierexperimentele gegevens. Een probleem ontstaat als de kwalitatieve 'rangorde' van effecten en de (vorm van de) dosis-effect curven sterk verschillen tussen mens en dier of als de effecten in het dier niet relevant zijn voor de mens of vice versa.

Internationaal worden een aantal extrapolatiemethoden c.q. modellen toegepast die gebruik maken van alle beschikbare punten van de dosis-effect curve en bepaalde aannames ten aanzien van onderliggende biologische mechanismen. Een voorbeeld hiervan is de (linearized) multistage voor genotoxisch carcinogenen (zie voor een overzicht Kramer et al., 1995). Opvallend aspect bij vergelijking van verschillende extrapolatiemethoden, is dat de fit op experimenteel verkregen data nagenoeg gelijk kan zijn, terwijl de extrapolatie naar het lage dosis gebied waarden kan opleveren die orden van grootte kunnen verschillen. Voor de preventieve risicoschatting blijken dergelijke extrapolatiemethoden minder conservatief te zijn dan de in Nederland toegepaste lineaire extrapolatiemethode (Johansson, 1991). De Gezondheidsraad heeft recentelijk nog aangegeven voorlopig geen reden te zien om af te wijken van de (simple) Dutch Method (GR, 1994) voor de preventieve risicoschatting. De belangrijkste redenen hiervoor waren, dat validatie in dit lage dosis-gebied voor geen enkel model mogelijk was en de lineaire extrapolatie een eenvoudige, doorzichtige methodiek is die uitgaat van de conservatieve benadering van één-staps kinetiek.

5.4. Concentratie-Tijd Relaties

Zowel bij de preventieve als actuele risicoschatting speelt de relatie tussen blootstellingsconcentratie en blootstellingsduur een belangrijke rol. Vóórkomende blootstellingsscenario's zijn piekbelastingen (calamiteiten, verkeersemmissies) en intermitterende belastingen (bv. beroepsmatige blootstelling). Vaak is echter een advieswaarde afgeleid voor de algemene populatie uitgaande van chronische, continue expositie. Om te extrapoleren tussen verschillende blootstellingsprofielen (bv. van intermitterend naar continue blootstelling), wordt in het algemeen gebruik gemaakt van 'Haber's regel': *Concentratie x Tijd = constant effect*. Deze lineaire extrapolatie van externe dosis en blootstellingsduur, veronderstelt dat de AUC (area-under-the-curve) van de externe dosis direct proportioneel is aan de AUC van de doeldosis. De aanname dat bij verschillende blootstellingsprofielen met dezelfde AUC van de externe dosis, dezelfde toxische effecten te verwachten zijn gaat in het algemeen niet op (Pieters en Kramer, 1994). Dit geldt niet alleen voor het kwantitatieve aspect van de effectvoorspelling, maar ook voor het kwalitatieve. Zo kan blootstelling boven de normen tijdens bepaalde fasen in het leven (embryogenese of post-nataal) bepalend zijn voor welk effect (teratogeen, carcinogeen) optreedt en in welke mate.

Een mogelijkheid om de effecten van veranderde blootstelling te voorspellen is het gebruik van modellen die de toxicokinetiek en toxicodynamie beschrijven. Ook is het mogelijk om de relatie tussen *C* en *T* experimenteel te bepalen. Door op de waarnemingen een functie te fitten, kunnen de exponenten op de *C* en *T* worden verkregen. Een nadeel van de laatste methode is echter dat de gefitte curve alleen voor de geteste omstandigheden bruikbaar is.

5.5. Extrapolatie van dier naar mens (interspecies extrapolatie)

De risicoschatting van stoffen richt zich op de humane populatie. Aangezien echter in veel gevallen humane gegevens niet beschikbaar zijn, wordt vaak uitgegaan van dierexperimentele gegevens. Het is echter onduidelijk of de dosis-effect relatie van adverse effecten in dieren vergelijkbaar is met die van de mens. Bovendien is onduidelijk wat de bijdrage is van adverse effecten aan het ontstaan van ziekten/aandoeningen in de mens.

Om te extrapoleren van dier naar mens maakt de preventieve risicoschatting bij drempelwaarde stoffen gebruik van een onzekerheidsfactor (default 10). Hierbij wordt ervan uitgegaan dat de factor 10 voor het merendeel van de stoffen toereikend zal zijn om de mens te beschermen tegen gezondheidseffecten. In hoeverre deze onzekerheidsfactor het risico voor verschillende stoffen onder- of overschat is echter niet bekend. Voor niet-drempelwaarde stoffen wordt geen onzekerheidsfactor voor de interspecies extrapolatie gehanteerd. Verondersteld wordt, dat mens en proefdier "even gevoelig" zijn voor eenzelfde dagelijkse dosis van het genotoxisch carcinogeen. Het is op dit moment onduidelijk of deze aanname gerechtvaardigd is.

Mogelijk kan de farmacologie enige 'handvaten' bieden voor het probleem rond interspecies extrapolatie. Binnen dit vakgebied is redelijk veel bekend over interspecies extrapolatie, aangezien hier zowel gegevens bij dier en mens beschikbaar zijn. Hoewel het interessegebied van de farmacologie het hoge-dosisgebied van de dosis-effect relaties is, is het misschien mogelijk toch vuistregels te ontleen aan farmacologische studies die correlaties leggen tussen effecten bij dieren en mensen. Een nadere beschouwing hiervan is dan ook aan te bevelen.

PBPK-modellen zouden kunnen voorzien in het corrigeren voor verschillen in kinetiek tussen en binnen species, vooropgesteld dat de benodigde kinetische humane parameters voorhanden zijn of bepaald kunnen worden. Onder de aanname dat onderliggende mechanismen tussen mens en dier vergelijkbaar zijn, zou een toxicodynamisch model voor de dynamie kunnen corrigeren.

5.6. Extrapolatie tussen mensen (intraspecies extrapolatie)

Binnen de humane populatie bestaat een grote variatie in gevoeligheid. Risicogroepen binnen de humane populatie kunnen ontstaan door (i) een relatief verhoogde blootstelling of (ii) een relatief verhoogde gevoeligheid. Een moeilijkheid vormt de effectvoorspelling voor risicogroepen die een verhoogde gevoeligheid hebben. Dit kan een genetische oorzaak hebben (polymorfisme/ susceptibiliteit), een (tijdelijk) veranderde toxicokinetiek en -dynamie (zwangeren, kinderen, ouderen) of het gevolg zijn van een reeds aanwezig ziektebeeld. In geval van drempelwaarde stoffen wordt hiervoor bij de preventieve risicoschatting 'gecorrigeerd' door een factor 10 op de NOAEL toe te passen. Of en in welke mate deze factor 10 kan worden onderbouwd voor verschillende drempelwaarde stoffen is niet duidelijk.

Voor niet-drempelwaarde stoffen wordt *geen* extra onzekerheidsfactor voor intraspecies extrapolatie gehanteerd. Dit staat haaks op de wetenschap dat sommige mensen veel gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van tumoren dan anderen. Een voorbeeld hiervan zijn xeroderma pigmentosum patiënten die gevoeliger zijn voor de vorming van huidtumoren onder invloed van UV-licht. De laatste jaren zijn meer gevallen van (minder in het oog springende) erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van tumoren in kaart gebracht. Geschat wordt dat mogelijk 50% van de voorkomende tumoren door erfelijke aanleg wordt bepaald. Hoeveel groter het tumor-risico bij erfelijke aanleg is, is in veel gevallen niet bekend en zal ook per geval verschillen maar zou een factor 10 makkelijk kunnen overstijgen.

Voor een adequate risicoschatting is op zijn minst meer inzicht in de gevoeligheidsverdeling van de humane populatie gewenst. Dit zou enerzijds kunnen door het inventariseren van in het oog springende verschillen in gezondheid binnen de humane populatie. Anderzijds kunnen gevoelige groepen worden geïdentificeerd aan de hand van kennis omtrent het aan de effecten ten grondslag liggende mechanisme. Dit mechanisme geeft namelijk aan welke biologische parameters van cruciaal belang zijn.

5.7. Route-to-route extrapolatie

Route-to-route extrapolatie wordt toegepast als bijvoorbeeld orale toxiciteitsgegevens voorhanden zijn, terwijl het afleiden van een inhalatoire advieswaarde gewenst is. Ook voor dermale blootstelling ontbreken relevante toxiciteitsgegevens vaak. Route-to-route extrapolatie wordt alleen gebruikt in geval van systemische toxiciteit, dus niet als de effecten lokaal, d.w.z. op de plaats van de absorptie optreden. Bij de route-to-route extrapolatie worden aannames gedaan betreffende de biobeschikbaarheid en de toxicokinetiek van de stof. Verkleining van de onzekerheid bij route-to-route extrapolatie bij de preventieve en actuele risicoschatting is mogelijk door middel van PBPK-modellering.

6. AANDACHTSGEBIEDEN BINNEN DOSIS-EFFECT RELATIES

6.1. Een samenvatting van de aandachtsgebieden

In de voorgaande tekst is ingegaan op de verschillende onzekerheden in de risicoschatting die samenhangen met dosis-effect relaties. Deze waren (op volgorde van behandeling in de tekst):

- het drempelwaarde-concept
- vaststelling NOAEL (kwalitatief, kwantitatief)
- extrapolatie van hoge naar lage dosis
- concentratie-tijd relaties
- interspecies extrapolatie
- intraspecies extrapolatie
- route-to-route extrapolatie

Uitgaande van deze onzekerheden is het aanscherpen van hieronder genoemde inzichten gewenst.

- *verbeteren en validatie van in vitro en in vivo testen die gebruikt worden voor de classificatie: wel of niet genotoxisch carcinogeen*

De keuze of een stof als een drempelwaarde stof of als een niet-drempelwaarde stof wordt beschouwd, hangt af van de interpretatie van mutageniteits- en carcinogeniteitsgegevens. Een knelpunt bij deze beslissing is echter dat vooralsnog geen goede *in vivo* testen bestaan. Het ontwikkelen en/of valideren van dergelijke testen zou hierin kunnen voorzien. Het gebruik van transgene muizen als gevoelig *in vivo* 'screeningssysteem' zou mogelijk uitkomst bieden.

- *inzicht in de samenhang van verschillende effecten, zowel kwalitatief als kwantitatief.*

Inzicht in de samenhang tussen effecten leidt tot een betere onderbouwing van wat wel of niet adverse is. Momenteel zijn er nog geen algemene ideeën hoe met deze problematiek moet worden omgegaan. De relatie tussen toxicologisch aangeduide adverse effecten in het proefdier en ziekten of aandoeningen in de mens, zou nader moeten worden geïnventariseerd.

- *verbeteren van de extrapolatie van hoge dosis naar lage dosis*

In het proefdier worden effecten meestal bij relatief hoge doseringen gemeten. Het interessegebied ligt echter in het voor de mens relevante lage-dosisgebied. Het gebruik van verschillende modellen kan leiden tot een redelijke 'fit' op de gegevens in het 'meetbare' gebied. De extrapolatie naar het lage-dosisgebied kan echter verschillen.

- *verbeteren inzicht in concentratie-tijd relaties*

Blootstellingen zijn zelden continu van aard. Een complicerende factor in de risicoschatting is dat effecten kunnen verschillen afhankelijk van het blootstellingsprofiel. Een voorbeeld is het optreden van teratogeniteit of toxiciteit of carcinogeniteit, afhankelijk van de levensfase (ontwikkelingsfase). Om het effect van variabele blootstelling (concentratie-tijd relaties) in te

schatten, is inzicht nodig in de toxicokinetiek en toxicodynamie. In sommige gevallen kan gebruikt worden gemaakt van beschrijvende modellen om de concentratie-tijd relatie vast te leggen.

- *verbeteren van interspecies extrapolatie*

Er is bij de risicoschatting geen goed inzicht in de (on)vergelijkbaarheid van proefdier en mens. Mogelijk kunnen vuistregels worden ontleend uit inzichten opgedaan in andere vakgebieden (bv farmacologie). In het algemeen zijn fysiologische parameters bekend van mens en proefdier. Op basis van verschillen in fysiologie en toxicokinetiek kunnen extrapolaties worden uitgevoerd. Mechanistisch inzicht is van belang om te weten welke biochemische parameters het meest cruciaal zijn. Het verkrijgen van dergelijke biochemische parameterwaarden vereist echter een flexibele, innovatieve experimentele expertise.

- *verbeteren van intraspecies extrapolatie*

Voor een goede risicoschatting is inzicht in het vóórkomen van gevoelige groepen in de humane populatie noodzakelijk. Het in kaart brengen van de omvang en de relatieve gevoeligheid van de verschillende risicogroepen zou meer aandacht moeten krijgen. De genetische verschillen die aan deze verschillende 'gevoeligheden' ten grondslag liggen dienen te worden onderzocht. Hierbij is enig mechanistisch inzicht in het ontstaan van effecten noodzakelijk. Vakgebieden als de moleculaire toxicologie en genetica (inclusief moleculaire carcinogenese) kunnen hierbij een belangrijke bijdrage leveren.

- *verbeteren route-to-route extrapolatie*

Wanneer een bepaalde blootstellingsroute dominant is, zouden toxiciteitstesten bij voorkeur via deze route zouden moeten uitgevoerd. Een route-to-route extrapolatie is dan niet meer nodig. In geval dat route-to-route extrapolatie onvermijdelijk is, dan is voor de verschillende routes inzicht nodig in de vergelijkbaarheid van toxicokinetiek en -dynamie.

6.2. Een prioriteitenstelling

Rond de problematiek van dosis effect relaties kan nog een boel werk verzet worden. Dit varieert van inventarisatie van beschikbare gegevens en het leggen van verbanden ten behoeve van extrapolaties, tot het ontwikkelen van testsystemen, van statistische beschrijvende modellen en van mechanistische (toxicokinetische/dynamische) modellen. Ook experimenteel onderzoek, specifiek gericht op de aan de effecten ten grondslag liggende werkingsmechanismen, zal hierbij van nodig zijn.

Een keuze hierin kan gemaakt worden op basis van de te verwachten bruikbaarheid van de resultaten. Het afleiden van vuistregels op basis van beschikbare kennis is niet alleen van direct praktische aard, kan ook de richting aangeven voor meer strategische verfijningen. Mechanistisch inzicht bij proefdier en mens kan aan alle bovengenoemde aspecten een relevante bijdrage leveren. In welke mate het mechanistisch inzicht moet worden vergroot hangt af van de vraagstelling per onderwerp, de relevantie en het relatieve 'voordeel' wat door middel van mechanistisch onderzoek behaald kan worden. Ten aanzien van mechanistisch onderzoek gericht op individuele stoffen en/of het ontwikkelen van stofgerichte mechanistische modellen dient de

beleidsrelevantie van deze stoffen te worden meegenomen. Daarnaast zal de aandacht moeten uitgaan naar biologische processen die een meer brede toepasbaarheid kennen. De beschikbaarheid aan gegevens, met name die van humane expositie en gezondheidseffecten, kan ook bij de besluitvorming een rol spelen.

Van de genoemde onzekerheden, heeft route-to-route extrapolatie een relatief lage prioriteit. Hoewel route-to-route extrapolatie van belang is in bepaalde gevallen, is het geen terugkerend probleem bij alle risicoschattingen. De onzekerheden rond het drempelwaarde-concept en de vaststelling van de NOAEL zijn, hoewel relevant, enigzins 'academisch' van aard. De onderzoeksvragen die zich richten op de belangrijkste onzekerheden in de risicoschatting zijn dan ook:

- hoe verloopt de dosis-effect curve in het lage-dosis gebied?
- wat is de invloed van variabele blootstelling op het effect?
- hoe verloopt de *humane* dosis-effect curve? (interspecies extrapolatie)
- hoe ziet de gevoeligheidsverdeling binnen de humane populatie eruit? (intraspecies extrapolatie)

Een prioritering van bovengenoemde onzekerheden is moeilijk aan te geven, aangezien deze sterk agens-afhankelijk zal zijn.

De punten interspecies extrapolatie en intraspecies extrapolatie vertonen een duidelijk overlap met het sectorprogramma Vertaling naar de Mens.

7. LOPENDE PROJECTEN OP HET GEBIED VAN DOSIS EFFECT RELATIES

Aan de hand van de drie MAPs 1996 (DIR, VGZ en MIL) zijn projecten op het gebied van dosis-effect relaties (binnen en buiten sector 4) ingedeeld naar werkgebieden die in meer of mindere mate aansluiten bij in H6 genoemde aandachtsgebieden. Aangezien projecten meerdere werk- en aandachtsgebieden kunnen bestrijken, worden sommige projecten op meerdere werkgebieden genoemd. Verder zijn mechanistische en statistische modelontwikkeling als aparte werkgebieden opgenomen. Het is hierbij van belang om te realiseren dat mechanistische modellen de onzekerheden die gepaard gaan met hoge dosis-lage dosis extrapolatie, concentratie-tijd relaties en interspecies extrapolatie substantieel kunnen reduceren.

7.1. Drempelwaarde-concept

Ontwikkelen/valideren testsystemen

620133-199001, MAP DIR Experimentele en Klinische Teratologie

Validatie van methoden (post-implantatie-ratten embryokweek en de OECD421 reproductie-toxiciteits screening test) die worden gebruikt voor het vaststellen van teratogeniteit. Tevens wordt vroege longontwikkeling als mogelijke gevoelige parameter voor teratogene effecten in een diemodel bestudeerd.

620133-682820, MAP DIR Transgene muizen, erfelijke factoren en carcinogene risico's

Ontwikkeling en evaluatie (validatie) van DNA repair-deficiënte transgene muizen als kortdurend in vivo testsysteem voor het screenen van de carcinogene eigenschappen van stoffen. De ontwikkelde transgene muis blijkt positief te scoren met meer dan 80% van de inmiddels voor validatie angewende (genotoxisch) carcinogene stoffen.

316601, MAP DIR Risico-evaluatie van geneesmiddelen

Ontwikkeling van een diemodel voor immuunhyperreactiviteit. Tevens validatie van short-term carcinogeniteitstesten met behulp van transgene muismodellen.

659006, MAP DIR Mutagenese methoden onderzoek

Methode-ontwikkeling van verschillende soorten testen die de detectie van genotoxische effecten van stoffen kwalitatief en kwantitatief kunnen verbeteren.

608510, MAP MIL Effect assessment mens II: Evaluatie Mutageniteit/carcinogeniteit

Ontwikkeling en validatie van een in vitro micronucleus test en twee in vivo genotoxiciteitstesten: de aneuploidie test en puntmutatie test.

658901 MAP VGZ Evaluatie mutageniteitstesten

Evaluatie en standaardisatie van in vivo mutageniteitstesten tbv de preventieve risicoschatting. De voorspellende waarde van kortdurende genetische eindpunten voor de carcinogene risico's wordt onderzocht.

7.2. Onderbouwing normstelling, stof-specifiek

(** = vaststelling NOAEL)

850017, MAP MIL Invloed van UVB op het immuunsysteem en de daarvan afhankelijke weerstand tegen infecties

Dierexperimenteel onderzoek naar het effect van blootstelling aan UVB op de weerstand tegen infectieziekten, autoimmunitet en tumoren. Vergelijken van gevoeligheid van mens en dier voor UVB-straling. Ontwikkeling van rat infectiemodellen voor Herpes simplex, influenza en papilloma virussen.

658603, MAP VGZ Carcinogeniteitsstudie met benzo(a)pyreen

Onderzoek naar de carcinogeniteit van B(a)P na orale blootstelling (chronisch dierexperiment). Naast tumor-vorming wordt het voorkomen van DNA-adducten in bloed/organen onderzocht. Een MVK-model zal worden ontwikkeld.

235802, MAP VGZ Onderbouwen van een ADI voor nitraat**

zie: ontwikkeling/toepassing toxicodynamisch model

642810, MAP VGZ Dosis-effect modellering, vitamine A **

zie: ontwikkeling/toepassing toxicokinetisch model

608017, MAP VGZ Kwantificering en modellering ten behoeve van carcinogeniteitsrisico's

Classificatie en indeling op potentie van carcinogene stoffen. Tevens worden bestaande en nieuwe rekenmodellen voor het kwantificeren van de carcinogeniteit van stoffen berekenen met elkaar vergeleken. Doel hiervan is om op den duur de lineaire extrapolatiemethoden (Simple Dutch Method) te vervangen door beter onderbouwde en/of internationaal geaccepteerde kwantificeringsmethoden.

7.3. Extrapolatie van hoge dosis naar lage dosis

zie: statistische modellen, mechanistische modellen

7.4. Concentratie-Tijd relaties

620110, MAP MIL, Effect assessment mens I: Verbeteren effectvoorspelkingen stoffen

De invloed van verschillende blootstellingsprofielen op het toxische effect wordt onderzocht door gebruik te maken van (i) een toxicokinetisch/toxicodynamisch model voor benzeen en (ii) een toxicodynamisch model voor het proces van de carcinogenese (MVK-model).

620555 MAP VGZ Risicoschatting bij normoverschrijding (haalbaarheidsstudie)

Binnen het project zal enerzijds een leidraad worden aangegeven voor het afleiden van "kortdurende normen" dwz blootstellingsniveaus bij korte, gedefinieerde blootstellingsduur waarvan schadelijke effecten niet te verwachten zijn. Anderzijds zullen instrumenten worden ontwikkeld voor het schatten van risico's bij normoverschrijding.

7.5. Interspecies extrapolatie

620133-682810, MAP-DIR Validatie diermodellen voor humane kanker (UV/huid, chemisch/colon)

De oncogenetische verschillen tussen dier en mens zijn bepalend voor de validiteit van de extrapolatie van het genetisch diermodel naar de humane situatie. Op basis van mutaties in onco- en suppressorgenen worden diermodellen voor UV-geïnduceerde huidtumoren en spontaan of chemisch verkregen colontumoren met de overeenkomstige humane tumoren vergeleken.

604138-312600, MAP DIR Evaluatie immuuntoxiciteit voor de mens

Immunotoxische stoffen worden onderzocht in in vitro en mogelijk in in vivo systemen. Doel: vergelijk van dierlijk weefsel met humaan weefsel ten behoeve van de verbetering van interspecies extrapolatie.

604138-328902, MAP DIR Ontwikkeling in vitro technieken tbv risico-evaluatie

Dierlijk en humaan materiaal zal worden vergeleken in in vitro onderzoek met weefselplakjes (tissue slices).

850017, MAP MIL Invloed van UVB op het immuunsysteem en de daarvan afhankelijke weerstand tegen infecties

Aandacht voor verschillen tussen mens en dier. zie: onderbouwing normstelling, stofspecifiek.

348801, MAP VGZ Onderzoek gezonde vrijwilligers (solanine)

Om inzicht te verkrijgen in hoeverre dierexperimentele waarnemingen extrapoleerbaar zijn naar de mens, worden vrijwilligersstudies uitgevoerd. Relevante stoffen worden in prioriteitsvolgorde onderzocht. Momenteel zijn dat glycyrrhizine, nitraat en mogelijk solanine. De biobeschikbaarheid van deze stoffen uit het voedsel wordt onderzocht.

236850, MAP VGZ Glycyrrhizine onderzoek

Er is weinig bekend over de biobeschikbaarheid van glycyrrhizine uit drop en het kinetische gedrag bij de mens. Bij de mens bestaan sterke intraspeciesverschillen. In een humaan vrijwilligersexperiment zal de biobeschikbaarheid van glycyrrhizine uit drop en de invloed van ammoniumchloride op de biologische beschikbaarheid en de effecten worden bestudeerd.

284550, MAP VGZ Kwantitatieve beschrijving van microbiologische besmettingskringen en hun effecten op de gezondheid

zie: ontwikkeling/toepassing statistisch beschrijvende modellen

7.6. Intraspecies extrapolatie

236850 Glycyrrhizine onderzoek

zie: interspecies extrapolatie

7.7 Ontwikkeling/toepassing mechanistische modellen

Toxicokinetische modellen

604138-604011, MAP DIR Fysiologische modellering teratogene effecten

De dosis-effect relatie van vit. A zal mbv een PBPK-model en een ex-vivo embryokweek worden onderzocht

316601, MAP DIR Risico-evaluatie van geneesmiddelen

De mogelijkheid om immuuntoxiciteitsparameters te implementeren in fysiologische farmacokinetische modellen wordt onderzocht.

642810, MAP VGZ Dosis-effect modellering, vitamine A

Vertaling van proefdiergegevens naar humane dosis-effect relaties en daarvan afgeleide advieswaarden voor expositie. Ontwikkeling van een PBPK-model. Aandacht voor het effect van incidentele piekbelastingen vit. A op de teratogeniteit bij de mens en de opname van vit. A via de dermale route.

235802, MAP VGZ Onderbouwen van een ADI voor nitraat

zie: ontwikkeling/toepassing toxicodynamisch model

639102 MAP VGZ Dioxinen en verwante verbindingen in de voeding

Door monitoring, toxicokinetiek, toxicologie, risicobeoordeling en epidemiologie te combineren, wordt een geïntegreerd beeld bereikt. De gastro-intestinale absorptie van dioxinen en PCBs uit voedsel zal in een vrijwilligersstudie worden onderzocht. Met behulp van een toxicokinetisch model zullen de onderzoeksgegevens worden geëvalueerd.

Toxicodynamische modellen

620133-610065, MAP DIR Biofysisch model

Bestudering van dosis-effect relaties van g- en UV straling op cellulaire effecten en tumorvorming. Doel is het ontwerpen van een mechanistisch model (TRAX) die de effecten van straling kan beschrijven. De toepassing van een tweestapsmodel voor carcinogenese wordt onderzocht. Met deze modellen wordt beoogd de risicoschatting voor carcinogene effecten bij langdurige blootstelling aan lage doses straling te verbeteren.

620129, MAP DIR Ontwikkelen van toxicodynamische modellen t.b.v. risicoschatting toxische stoffen

Ontwikkelen van een toxicodynamisch modellen voor cellulaire toxiciteit op basis van literatuurgegevens aangevuld met gerichte experimenten.

620110, MAP MIL, Effect assessment mens I

Toepassing van MVK-model. Toxicokinetisch/toxicodynamisch model benzeen. Aandachtspunt: verschillende blootstellingsprofielen

658603, MAP VGZ Carcinogeniteitsstudie met benzo(a)pyreen

De dierexperimentele gegevens uit deze studie worden gebruikt om een toxicodynamisch model voor de carcinogenese (MVK-model) te valideren.

235802, MAP VGZ Onderbouwen van een ADI voor nitraat

Humane gegevens en dierexperimentele gegevens worden gebruikt in een nitraat/nitriet model. Dit nitraat/nitriet model bevat zowel toxicokinetische als toxicodynamische aspecten.

7.8. Ontwikkeling/toepassing statistisch beschrijvende modellen

619002, MAP MIL Gezondheidseffecten luchtverontreiniging

Ontwikkelen van blootstelling-dosis-effectmodellen voor luchtverontreiniging (zomer- en wintersmog). Gebruik zal worden gemaakt van literatuurgegevens en gegevens uit dierexperimenteel toxicologisch, humaan-klinisch en epidemiologisch onderzoek

289202, MAP MIL Watermicrobiologie

De microbiologische risico's voor de mens worden berekend uitgaande van de (kans op) blootstelling via het water. De gezondheidsrisico's die deze blootstelling met zich meebrengt worden met behulp van beschrijvende dosis-effectmodellen voorspeld.

623710, MAP MIL Onderbouwing normstelling en risicoschatting luchtverontreiniging

Voor fijn stof, ozon en aldehyden worden de gezondheidsrisico's met behulp van blootstellings-, blootstelling-responsmodellen en risicoberekeningsmodellen voor huidige en toekomstige blootstellingsscenario's geschat.

529104, MAP VGZ Epidemiologisch onderzoek effecten van luchtverontreiniging

Geografische databanken worden gebruikt om de blootstelling aan luchtverontreiniging te modelleren. De associatie tussen blootstelling en gezondheidseffecten zal worden gespecificeerd. Hierbij wordt uitgegaan van gezondheidseffecten bij schoolkinderen in een stedelijke omgeving.

149106, MAP VGZ Risico-analyse voedselpathogenen

Ontwikkelen van beschrijvende blootstellingsmodellen die toepasbaar zijn in de risicoschatting van voedselpathogenen

284550, MAP VGZ Kwantitatieve beschrijving van microbiologische besmettingskringlopen en hun effecten op de gezondheid

De validiteit van een dosis-responsmodel voor gezondheidseffecten bij de mens na orale blootstelling aan pathogene micro-organismen wordt onderzocht. Tevens aandacht voor intraspecies verschillen mbt immuunstatus en de extrapoleerbaarheid van dierexperimentele dosis-responsrelaties naar de mens.

7.9. Divers

604012 MAP VGZ Vergelijkbaarheid gezondheidsrisico's

Verkennde studie naar de mogelijkheid en wenselijkheid om risicomaten kwantitatief en kwalitatief met elkaar te vergelijken. Is er een systematiek in 'expert judgement'? Mogelijk resultaat: een systematiek die zowel wetenschappelijke als politieke elementen bevat, maar die in ieder geval consistent en helder dient te zijn.

8. DISCUSSIE

1. Een nauwkeurige risicoschatting is in veel gevallen niet noodzakelijk

Voor het inschatten van het risico van stoffen en straling is zowel inzicht nodig in (i) de blootstelling en (ii) de relatie tussen de dosis en het optreden van effecten. Dit rapport gaat in op het tweede aspect: het belang van dosis-effect relaties voor de risicoschatting. Duidelijk is dat dosis-effect relaties momenteel een ondergeschikte rol spelen in de preventieve risicoschatting. De huidige normstellingsprocedure is pragmatisch, snel en in het algemeen conservatief. Ondanks het pragmatische en snelle karakter van de normstellingsprocedure blijft een zekere mate van expert judgement noodzakelijk. Dit geldt met name voor de vaststelling of een stof wel of niet genotoxisch of carcinogeen is.

Wat betreft de conservatieve aard van de normstellingsprocedure het volgende. Bij het afleiden van een NOAEL of TD_{sign} worden grote onzekerheden geïntroduceerd. Hierdoor en door het gebruik van default onzekerheidsfactoren voor extrapolatiedoeleinden wordt de advieswaarde omgeven door een marge van onzekerheid. Met andere woorden: blootstelling op of onder de advieswaarde is geen garantie voor de afwezigheid van adverse effecten in de humane populatie, evenmin als blootstelling op niveaus boven de advieswaarden per definitie een risico voor de volksgezondheid zal inhouden. In het algemeen kan echter gesteld worden dat het nauwkeurig schatten van advieswaarden vanuit gezondheidskundig oogpunt niet noodzakelijk is. Alleen in sommige gevallen is een nauwkeuriger risicoschatting wel gewenst (zie 2.). Ook kunnen vanuit een economisch en/of psychosociaal oogpunt te strenge (te 'veilige') advieswaarden ongewenst zijn.

2. Alleen voor sommige stoffen is een nauwkeurige risicoschatting gewenst

Of een nauwkeurige risicoschatting van een stof benodigd is hangt onder andere af van het blootstellingsniveau ten opzichte van de advieswaarde. Wordt de advieswaarde overschreden, dan kan dit een aanleiding zijn voor een nauwkeurige risicoschatting. Ook het optreden van duidelijke effecten ten gevolge van blootstelling op of onder de norm noodzaakt tot een nadere risicoschatting. Het type effect in samenhang met de omvang van het effect in de populatie kan bepalend zijn voor de urgentie van een nauwkeurige risicoschatting. Bedreigende effecten kunnen aan sterfte gerelateerde effecten zijn zoals kanker en hart- en vaatziekten, maar ook bijvoorbeeld effecten op de reproductie of het immuunsysteem.

Effecten ten gevolge van een verhoogde blootstelling, zullen het eerst merkbaar zijn in gevoelige groepen binnen de humane populatie. Echter, gevoelige groepen zijn a priori vaak niet bekend. In enkele gevallen kan de epidemiologie aanwijzingen geven over de identiteit van deze groepen. Duidelijke effecten ten gevolge van de blootstelling aan stoffen en straling zijn echter in de epidemiologie een zeldzaamheid, aangezien de werkelijke blootstellingssituaties zeer complex zijn door tijdvariaties en meervoudige blootstelling. Met dit laatste dient bij een actuele risicoschatting ook rekening te worden gehouden.

3. Onzekerheden binnen dosis-effect relaties die een adequate risicoschatting belemmeren

Voor een adequate actuele risicoschatting is inzicht in en een goed gebruik van dosis-effect relaties onmisbaar. De risicoschatting wordt meestal gebaseerd op gegevens over effecten in proefdieren. Het is echter niet duidelijk wat de betekenis is van bepaalde toxicologische parameters ten aanzien van (de kans op) ziekten of sterfte in de mens. Meer inzicht in hoe de toxicologische 'adverse' effecten (in dier én mens!) correleren met gezondheidseffecten is dan ook gewenst. Ook de omgekeerde vraagstelling is relevant: zijn er toxicologische parameters aan te geven die van belang zijn voor de meest voorkomende ziekten in de humane populatie?

In dit rapport zijn ook meer 'specifieker' onzekerheden rond dosis-effect relaties belicht. De belangrijkste hiervan waren hoge dosis-lage dosis extrapolatie, variabele blootstelling, interspecies extrapolatie en intraspecies extrapolatie. De laatste twee onzekerheden sluiten aan bij het sectorprogramma Vertaling naar de mens. Hoge dosis-lage dosis extrapolatie is van belang aangezien dosis-effect relaties in het algemeen worden gekarakteriseerd bij doseringen die vele malen hoger liggen dan de humane blootstelling. Variabele blootstelling heeft een belangrijke invloed op het effect in kwalitatieve en kwantitatieve zin. Effecten kunnen verschillen afhankelijk van de doseringsintervallen, de hoogte van doseringen, de tijdsduur en het tijdstip. Zo kan blootstelling tijdens bepaalde fasen in het leven (embryogenese of post-nataal) bepalend zijn voor welk effect (teratogeen, carcinogeen) optreedt en in welke mate.

4. Data-analyse, kennisuitwisseling en inzicht in werkingsmechanismen dragen bij tot een reductie van de onzekerheden in de actuele risicoschatting

Analyse van beschikbare gegevens

Via een inventarisatie en systematische analyse van reeds bestaande gegevensbestanden (bv. toxiciteitsdossiers, databanken), is het mogelijk om het inzicht in bijvoorbeeld interspecies extrapolatie, intraspecies extrapolatie en de samenhang tussen toxische effecten te vergroten. Voor een dergelijke benadering is het recentelijk binnen ACT in gebruik genomen systeem TOXIS van belang. TOXIS is een databank die ontworpen is om op actieve wijze informatie uit geëvalueerde toxiciteitstesten te betrekken. Helaas is dit databestand nog maar summier gevuld. De grote 'schat' aan gegevens die het RIVM aanwezig is, bevindt zich voornamelijk in het als archief ingestelde TOXBANK; overzetting van toxiciteitsgegevens van TOXBANK naar TOXIS is derhalve aan te bevelen. Behalve TOXBANK en TOXIS kunnen ook andere gegevensbestanden geraadpleegd worden.

Uitwisseling van kennis en inzichten tussen verschillende disciplines

Dosis-effect relaties worden binnen het RIVM bij verschillende disciplines bestudeerd, zoals de toxicologie, carcinogenese, farmacologie, stralingsonderzoek en epidemiologie. De uitwisseling van kennis en inzichten tussen deze vakgebieden zou de kwaliteit en het rendement van de risicoschattingen kunnen verhogen en kan het RIVM als instituut daarmee een 'extra' meerwaarde geven. Inzichten in het ene vakgebied kunnen initiërend en mogelijk katalyserend werken in het andere vakgebied.

Zo biedt de farmacologie duidelijke aanknopingspunten met betrekking tot inter- en intraspecies extrapolatie. Bovendien is binnen de farmacologie het gebruik van farmacokinetische en farmacodynamische modellen redelijk verankerd. De epidemiologie kan bijdragen in het aangeven van relevante vraagstellingen met betrekking tot de volksgezondheid. En wat betreft (de risicoschatting van) straling en stoffen; hier bestaan niet

alleen verschillen maar ook overeenkomsten. Momenteel is er echter nauwelijks uitwisseling van kennis en inzichten.

Kennis van werkingsmechanismen en de mathematische formulering hiervan

Behalve analyse van beschikbare gegevens en kennisuitwisseling, is met name kennis van werkingsmechanismen van groot belang voor het reduceren van onzekerheden in de risicoschatting die gepaard gaan met hoge dosis-lage dosis extrapolatie, variabele blootstelling en inter- en intraspecies extrapolatie. De nauwkeurigheid van een risicoschatting is sterk gerelateerd aan het inzicht in het werkingsmechanisme. Kennis ten aanzien van de toxicokinetiek en het aan een effect ten grondslag liggende werkingsmechanisme, vormt een vertrekpunt voor de formulering van mathematische toxicokinetische respectievelijk toxicodynamische modellen. Voor de formulering van deze modellen (die de werkelijkheid als een vereenvoudiging weergeven), is echter een compleet inzicht niet nodig. Het dynamische, tijdsafhankelijke karakter van modellen vergemakkelijkt voorspellingen bij verschillende doses (hoge dosis, lage dosis) en blootstellingsduur (variabele blootstelling). Zowel het uitvoeren van mechanistisch onderzoek als de formulering van mechanistische modellen is arbeidsintensief. Welke stoffen of welke biologische processen deze diepgang verdienen, hangt af van de relevantie en/of van de algemene toepasbaarheid van nieuwe inzichten.

Idealiter worden *humane* modellen ontwikkeld voor de risicoschatting, waardoor interspecies extrapolatie overbodig is. Echter, vaak zijn onvoldoende humane gegevens beschikbaar en/of zijn humane parameters moeilijk te meten. Hierdoor kunnen modellen noodzakelijkerwijs worden gebaseerd op dierexperimenteel uitgewerkte concepten over het werkingsmechanisme. Hierbij worden aannames gedaan over de vergelijkbaarheid van mens en dier. Indien nodig worden modellen (gedeeltelijk) uitgerust met dierexperimenteel bepaalde parameterwaarden. Dierexperimenteel onderzoek blijft derhalve voor het ontwikkelen van humane mechanistische modellen onontbeerlijk.

De validatie van een humaan model kan zeer moeilijk zijn. Zeker in geval van ernstige gezondheidseffecten is de *in vivo* validatie (vrijwilligersstudies) niet mogelijk.

5. Statistische modellering is mogelijk in geval van voldoende betrouwbare humane gegevens over blootstelling en effecten

Soms is kennis van het werkingsmechanisme niet nodig voor een adequate risicoschatting. Dit is het geval wanneer effect en agens voor de mens zijn geïdentificeerd en effecten reeds optreden bij actuele blootstellingsniveaus. In dit geval kan gebruik worden gemaakt van een statistisch model dat de dosis-effect curve beschrijft. Het voordeel van een dergelijk statistisch model is dat de *humane* dosis-effect relatie beschreven wordt voor de *relevante* humane blootstellingscondities. Helaas zijn echter in epidemiologische studies de blootstellingscondities slecht gekarakteriseerd. Bovendien is men voor de identificatie van gevoelige subpopulaties en voor de inschatting van risico's bij andere blootstellingscondities, aangewezen op de empirie.

6. Onderzoek betreffende dosis-effect relaties in MAP 1996

Om inzicht te krijgen in de aansluiting van projecten bij de verschillende aandachtsgebieden, is een inventarisatie gemaakt van lopende projecten. Enig voorbehoud ten aanzien van de indeling van projecten in werkgebieden is echter geboden. Uitgaande van de projectbeschrijvingen in het MAP is getracht de essentie van een project in een paar regels samen te vatten. Het is echter mogelijk dat deze 'extractie' uitgevoerd door de auteurs niet (geheel) spoort met de inzichten en opvattingen van de verschillende projectleiders.

Opvallend aan de projecten die zich richten op interspecies extrapolatie is het praktische karakter. Zowel in vitro onderzoek (vergelijken dierlijk met humaan materiaal) als in vivo onderzoek (vergelijken dierexperimentele gegevens met gegevens van vrijwilligers studies) wordt uitgevoerd. Ter vergroting van het inzicht in interspecies verschillen, zou misschien gebruik kunnen worden gemaakt van beschikbare toxiciteitsgegevens (bv. TOXIS). Bovendien zouden ook de inzichten verkregen in de farmacologie kunnen bijdragen tot een betere risicoschatting. Een inventarisatie in hoeverre onderdelen van de farmacologische kennis van pas kan komen voor de risicoschatting zou dan ook niet misstaan.

Het belang van inzicht in de intraspeciesvariatie van de mens is groot. Het wordt steeds duidelijker dat er voor vele effecten gevoelige groepen bestaan. De rol van 'life-style' factoren, maar met name van genetische predispositie komt voor verschillende ziekten en aandoeningen steeds meer naar voren. Ondanks het relatief grote belang van gevoelige groepen binnen de humane populatie met betrekking tot de risicoschatting, wordt er haast niet aan intraspecies verschillen gewerkt. Mogelijk biedt de farmacologie ook hier enige aanknopingspunten.

Statistische modellen voor dosis-effect relaties betreffen de blootstelling aan luchtverontreinigende stoffen en aan micro-organismen. In het eerste geval richt men zich op de empirische humane dosis-effect relatie voor ozon en fijn stof. Bij de blootstelling aan pathogenen wordt de *kans* op gezondheidseffecten door blootstelling berekend.

De projectenschouw wees uit toxicokinetische modellering vordert. Het ontwikkelen van toxicodynamische modellen daarentegen moet nog worden opgestart. Ook internationaal staat de ontwikkeling van 'effect' modellen nog in de kinderschoenen. Gezien de geringe expertise, het ontbreken van kennis over werkingsmechanismen en de complexiteit van het werkgebied, is het niet te verwachten dat op korte termijn volwaardige modellen ontwikkeld zullen zijn. Men dient zich echter te realiseren dat ook premature modellen, al tot een verbetering in de risicoschatting kunnen leiden.

Het mechanistisch onderzoek dat binnen de sector wordt uitgevoerd, gebeurt in het algemeen niet in relatie tot modelontwikkeling. Echter, op projectbasis zijn er recentelijk een aantal voorbeelden waarin wordt getracht mechanistisch onderzoek en modelleringsactiviteiten te integreren. Een verdere afstemming tussen 'onderzoekers' en 'modellers' ligt in de lijn der verwachtingen.

7. Sturing van projecten is beperkt tot MAP-DIR

Mocht het aansluiten van projecten op de aandachtsgebieden meer gewenst zijn, dan dient rekening gehouden te worden met het feit dat projecten opgenomen in MAP-MIL en MAP-VGZ op de opdrachtgever zijn afgestemd. Voor deze projecten zijn afspraken gemaakt met VROM en VWS betreffende de invulling en de hieruit voortkomende produkten. De bijdrage die opdrachtgever gerichte projecten leveren aan het verminderen van knelpunten in de aandachtsgebieden, kan daarom relatief beperkt zijn. De mogelijkheid tot RIVM-sturing van dit soort projecten is gelimiteerd. Wel zal door goed overleg tussen opdrachtgever en RIVM (c.q. projectleiders) enige sturing mogelijk moeten zijn. De capaciteit in MAP-DIR daarentegen kan wel duidelijk door het RIVM worden gestuurd. Binnen directie-projecten zouden dan ook duidelijke keuzes gemaakt moeten worden welke problemen in de risicoschatting worden aangepakt, waarom en op welke manier.

9. HOE NU VERDER?

In dit rapport hebben de auteurs getracht een overzicht te geven van de preventieve en actuele risicoschatting en de rol die dosis-effect relaties hierin spelen. Hierbij zijn verschillende gebieden naar voren gekomen, die extra aandacht verdienen. De auteurs hebben vier hiervan geprioriteerd. Zowel over deze prioritering als over het rapport als geheel zou een discussie zeer wenselijk zijn. Zoals in het voorwoord is aangegeven is dit rapport aan de ene kant nog niet veld-dekkend terwijl het aan de andere kant overlapt met humane blootstelling en vertaling naar de mens.

De auteurs hebben dan ook niet de illusie dat dit rapport de richting van de sector op het gebied van dosis-effect relaties goed aangeeft. Wel kan dit rapport als basis dienen voor een discussie binnen de sector. Hoe gaan we binnen de sector met de risicoschatting om? Wat dienen de zwaartepunten te worden ter verbetering van deze risicoschatting? Hoe krijgen de zwaartepunten gestalte in de vorm van projecten? Hoe kunnen we de communicatie en uitwisseling van inzichten tussen de disciplines optimaliseren?

Deze (en andere) vragen dienen aan de orde te worden gesteld in een open discussie binnen de sector. Het rapport kan mogelijk als uitgangspunt dienen voor goed georganiseerde en geleide thema-'middagen', of als aanzet tot een verdere inventarisatie van verschillende onderdelen. Een eerste item voor zo'n themamiddag zou de 'drempelwaarde'-discussie kunnen zijn. Vanuit de sector is door meerdere mensen aangegeven dat een discussie over het drempelwaarde-concept en de consequenties hiervan wenselijk zou zijn.

REFERENTIES

Johansson FR.

Risk assessment of carcinogenic and non-carcinogenic chemicals. Crit. Rev. Toxicol. 20 (1990) 341-367.

Gezondheidsraad: Commissie Risk assessment of carcinogenic chemicals in the Netherlands. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/..

Gezondheidsraad: Commissie Risicomaten en risicobeoordeling. Niet alle risico's zijn gelijk. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/06.

Kramer HJ, Jansen EHJM, Zeilmaker MJ, van Kranen HJ and Kroese ED

Quantitative methods in toxicology for human dose-response assessment. An overview. RIVM report nr 659101 004, 1995.

Kramers PGN, Knaap AGAC, Van der Heijden CA, Taalman RDFM, Mohn GR

Role of genotoxicity assays in the regulation of chemicals in the Netherlands: consideration and experiences. Mutagenesis 6 (1991) 487-493.

Moolgavkar SH and Luebeck G

Two-event model for carcinogenesis: biological, mathematical, and statistical considerations. Risk Anal 10 (1990) 323-341.

National Research Council (NRC) (1994) Science and judgement of risk assessment. Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Commission on Life Sciences, NRC. Washington, DC, National Academy Press.

Pieters MN and Kramer HJ

Concentration * Time = constant? The validity of Haber's Law for the extrapolation of discontinuous to continuous exposure. RIVM rapport 659101 002, 1994.

Scheindelen HJ van, Marra M, Rombout, P

Blootstellingsmodel AIRPEX (Air pollution exposure model): ontwikkeling en modelbeschrijving.

RIVM rapport 623710 003, 1995.

Zeilmaker MJ, Slob W, Jansen EHJM and Van Leeuwen FXR

Evaluation of quantitative methods for the determination of the acceptable daily intake. RIVM rapport 659101 003, 1995.

BIJLAGE: Notitie predictieve waarde van dierexperimenteel onderzoek met betrekking tot humane risico's. Evidentie vanuit geneesmiddelenonderzoek.

De notitie is geschreven naar aanleiding van de discussie in de RAG (februari/maart 1996) over het conceptrapport Dosis-Effect relaties (Pieters/Kroese). In het rapport wordt gesteld dat onderzoek met geneesmiddelen een mogelijkheid biedt om meer gegevens over de extrapoleerbaarheid van dier naar mens te verkrijgen. In de notitie wordt eerst ingegaan op potentiële mogelijkheden van extrapolatie bij geneesmiddelen, waarna een voorstel wordt gedaan voor een haalbaarheidsanalyse.

PREDICTIEVE WAARDE VAN DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK M.B.T. HUMANE RISICO'S. EVIDENTIE VANUIT GENEESMIDDELENONDERZOEK

door: Jan Willem van der Laan, LGM

1 RISK - BENEFIT ANALYSE VOOR GENEESMIDDELEN

Het onderzoek met humane geneesmiddelen biedt per definitie handvaten om over de extrapoleerbaarheid van dier naar mens uitspraken te doen. Deze middelen zouden geen geneesmiddelen zijn als ze niet bij de mens zouden worden toegepast (het veterinaire gebruik uiteraard even buiten beschouwing gelaten). Bij geneesmiddelen speelt daarbij uiteraard een rol dat er naast een risico altijd een gezondheidswinst moet zijn en is er dus sprake van een risk-benefit analyse. De uiteindelijke afweging vindt plaats op het niveau van de humane effecten, maar daarbij spelen de farmacologische en toxicologische waarnemingen een belangrijke rol, met name tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel.

De regelgeving vereist uitvoerig onderzoek in dieren voordat een geneesmiddel op de markt kan worden toegelaten. Het is zelfs zo dat in de regelgeving in verschillende landen is vastgelegd welk type dierexperimenteel onderzoek moet zijn uitgevoerd voordat experimenten bij de mens kunnen of mogen plaatsvinden.

Impliciet is daarin de gedachte dat de dierexperimentele resultaten een voorspellende waarde hebben voor de effecten in de mens. Uiteraard heeft al veel gedachtenvorming plaatsgevonden omtrent de vraag of deze resultaten inderdaad voorspellende waarde hebben.

1.1 Effectvoorspelling m.b.t. de farmacologie (primaire werking)

In de farmacologische en toxicologische studies in dieren worden effecten waargenomen, waarvan wordt nagegaan of deze ook optreden in de mens. De farmacologische effecten zijn over het algemeen gerelateerd aan de gewenste effecten, maar daar niet altijd aan gelijk. In verschillende gevallen is het farmacologisch effect meer een beschrijving van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het zgn. klinisch effect. Voor de basale fysiologische systemen zoals het cardiovasculair systeem, het autonoom zenuwstelsel, en de nieren is een extrapolatie van dier naar mens over het algemeen zeer goed mogelijk en zijn de toegepaste modellen over het algemeen valide. Ook voor het Centraal Zenuwstelsel zijn veel gevalideerde modellen beschikbaar voorzover betrekking hebbend op effecten gerelateerd aan pijnbestrijding, spierverslapping en epilepsie.

Naast het onderzoek naar de 'gewenste' therapeutische effecten vormt de 'Veiligheidsfarmacologie' een vast onderdeel van het registratiedossier, waarbij de directe

functionele effecten op verschillende organen worden nagegaan, nl. op die orgaanfuncties waarbij geen therapeutische waarde wordt verwacht. Veiligheidsfarmacologie is op deze wijze gericht op ondermeer de volgende orgaanfuncties:

Centraal zenuwstelsel, gedrag, zenuwgeleiding

Cardiovasculair systeem, bloeddruk, hartfrequentie

Gastro-intestinaal systeem, darmbewegingssnelheid etc.

Ademhalingsapparaat, respiratoire frequentie, ademhalingsvolume

Autonoom zenuwstelsel

Recent is een Japanse studie gepresenteerd (Nakane S, Preclinical and Clinical data in retrospect - A literature Investigation of published data for new drug applications in Japan, in: [Sundwall A, Johansson B, et al, Eds] The use of pharmacology Studies in drug safety assessment - present situation and future perspectives, Stockholm, 1995), waarbij voor een groot aantal Japanse produkten is nagegaan wat de voorspellende waarde was van deze resultaten van de veiligheidsfarmacologie voor de effecten bij de mens. Het is duidelijk geworden dat dit type onderzoek aanknopingspunten biedt voor de genoemde vraagstelling.

1.2 Effectvoorspelling m.b.t. de toxicologie (nevenwerking).

De voorspellende waarde van geneesmiddelentoxicologie wordt vaak ter discussie gesteld, omdat de bevindingen in de dieren niet altijd als bijwerkingen bij de mens worden waargenomen. Dat betekent echter niet dat de toxicologie slechts beperkt bruikbaar zou zijn voor de effectvoorspelling in de mens, maar dat er factoren zijn waarmee rekening moet worden gehouden bij de extrapolatie. Daarom is het belangrijk om systematisch de mogelijkheid van extrapolatie met behulp van geneesmiddelen te onderzoeken.

Voor ieder geneesmiddel vindt deze extrapolatie individueel plaats (nl. bij de beoordeling van het dossier). In de discussie rond de extrapolatie moeten echter de volgende punten in de overwegingen meespelen:

Vergelijking tussen stoffen is moeilijk. Studies met de individuele geneesmiddelen vinden niet plaats in één experiment, maar in aparte studies, zodat een directe vergelijking van geneesmiddelen in een therapeutische klasse (bijv. ACE-remmers) moeilijk is. Deze vergelijking wordt nog eens bemoeilijkt door het gebruik van verschillende stammen, verschillende ranges van doseringen etc. Wel valt vaak op een hoger integratieniveau te concluderen dat niet alleen de farmacologische maar ook de toxicologische effecten van verschillende stoffen in één therapeutische klasse met elkaar overeenkomen, bijv. met betrekking tot de belangrijkste doelwitorganen. De mogelijkheid van extrapolatie moet dus mogelijk op een hoger integratieniveau worden overwogen.

Vaak wordt gesteld dat de bevindingen in toxicologische experimenten niet worden waargenomen als bijwerkingen bij de mens. Bedacht moet worden dat de toxicologische respons bij dieren wordt bepaald bij hogere doseringen in dieren dan bij mensen mogelijk is. Het doseringsbereik bij dieren is namelijk hoger. De doseringen bij de mens kunnen gelimiteerd zijn door andere overwegingen (bijv. reeds bereikte effectiviteit, limiterende toxiciteit met betrekking tot andere orgaansystemen).

De bepalingsmethodiek kan verschillend zijn in mens en dier. In dieren kan bijv. histopathologie worden uitgevoerd, terwijl bij de mens slechts afgeleide parameters (bijv. klinisch-chemische waarden) kunnen worden bepaald. Ook kan meespelen dat de effecten bij de mens op een andere wijze worden uitgedrukt (bijv. semi-kwantitatief of meer kwalitatief), terwijl in de toxicologie bij dieren een meer exacte benadering wordt gevolgd.

Aan de andere kant zijn er ook klinische effecten zoals allergie en autoimmunitet, waarbij de huidige dierexperimentele testen nog tekort schieten om als model te dienen.

Dit laat onverlet dat er inderdaad (zie b, eerste zin) toxicologische responsen zijn bij dieren die in mindere of meerdere mate soortspecifiek zijn, bijv. de peroxisoomproliferatie bij ratten en muizen, waarvan kan worden aangenomen dat dit effect niet van belang is voor de mens. Bruikbare gegevens kunnen onder andere worden gevonden bij de zeer toxische geneesmiddelen, bijv. de cytostatica, omdat bij deze groep stoffen er nagenoeg altijd sprake is van toxische effecten bij de mens, die deels op dezelfde manier worden vastgesteld als bij de dieren (problemen b en c zijn daarbij dus minder aan de orde).

1.3 Voorspelling m.b.t. de blootstelling

Een belangrijk onderdeel van de extrapolatie van dier naar mens is de vergelijking van de blootstelling. Dit is een onderdeel van het registratiedossier voor humane geneesmiddelen dat de laatste 10 jaar enorm is ontwikkeld. In 1993/4 is daar internationaal een Guideline over aanvaard in ICH verband (Europa, VS, Japan) (CPMP Guideline III/5081/94 The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies).

Evaluatie van deze extrapolatie is ook reeds in verschillende vormen en graden aanwezig bijv.: In het kader van de discussie over selectiecriteria voor de doseringen van een carcinogeniteitsstudie heeft de FDA farmaco/toxicokinetische gegevens op een rij gezet voor een groot aantal farmaca, m.b.t. de vergelijking van de AUC (bij de maximaal verdraagbare dosis, MTD) en de humane therapeutische dosis. Dit overzicht is gepubliceerd in het Federal Register in 1994.

Een dergelijke studie gericht op de interspecies extrapolatie op basis van farmacokinetiek is ook uitgevoerd door Trudi Peters (afdeling Geneesmiddelenbeoordeling) op basis van de gegevens in dossiers ingediend tussen 1990 en 1992. [Peters-Volleberg GWM, De Waal EJ, Van der Laan JW. Interspecies Extrapolation in Safety Evaluation of Human Medicines in the Netherlands (1990-1992): Practical Considerations. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1994, 20: 248-258]

Recent is een overzicht geschreven door Lin J.H. (Species Similarities and differences in Pharmacokinetics. Drug Metabolism and Disposition 1995: 23: 1008-1021) m.b.t. species similarity. Deze beschrijft de volgende conclusie: "In conclusion, although pharmacokinetics has been advanced greatly in recent years, it is not yet possible to predict all of the pharmacokinetic parameters of a drug in humans from animal studies. Nevertheless, under certain well-defined conditions, it may be possible to make reasonably good predictions". Als voorbeelden van mogelijke extrapolatie noemt hij absorptie vanuit het maagdarmkanaal, de excretie via de nieren (glomerulaire filtratie), en de klaring via de lever als de eliminatie is gelimiteerd door de bloeddorstrooming door de lever.

Deze gegevens geven een breed overzicht over tal van stoffen. Nu zijn geneesmiddelen mogelijk een aparte categorie stoffen in die zin, dat mag worden aangenomen dat ze biologische activiteit vertonen, omdat ze als zodanig ontwikkeld zijn. Toch is het onwaarschijnlijk dat ze voor wat betreft de fysisch-chemische eigenschappen (zoals lipofiliteit, oplosbaarheid, metaboliseerbaarheid) erg zullen verschillen van andere klassen chemische stoffen. Dat betekent dat een analyse mogelijk moet zijn om op basis van fysicochemische eigenschappen enige voorspelling te doen m.b.t. lotgevallen en kinetiek in mens en dier bijv. voorspelling rat/muis-hond als model voor rat/muis-mens.

2. HAALBAARHEIDSSSTUDIE

Bovenstaande overwegingen leiden ertoe om voor de vraagstellingen geopperd in het rapport Dosis-Effectrelaties gebruik te maken van geneesmiddelen. De volgende stappen dienen hierbij te worden gevolgd:

2.1 Gegevens verzamelen

Op grond van een prioritering van de vragen in het rapport Dosis-effectrelaties dient nagegaan te worden welk type gegevens verzameld dient te worden. Uiteraard zal een selectie moeten worden gemaakt. Daarbij komt o.a. het punt naar voren van de vertrouwelijkheid van de gegevens.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

De gegevens die zijn opgeslagen in het Documentatiecentrum van de afdeling Geneesmiddelenbeoordeling zijn vertrouwelijk en in principe eigendom van de fabrikanten. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft een gedragscode omschreven, waarin met de fabrikanten is afgesproken hoe met deze gegevens kan worden omgegaan. De opgeslagen gegevens zijn ook samenvattend. Het oorspronkelijke materiaal wordt vernietigd als een aanvraag is afgehandeld. Wel staan de gegevens op microfilm en zijn deze in principe terug te zoeken via de opslag van deze gegevens in Rijswijk. De volgende benadering moet m.i. mogelijk zijn: Op grond van de aanwezige dossiers kan door medewerkers van de afdeling Geneesmiddelenbeoordeling een screening gemaakt worden welke gegevens bruikbaar zouden kunnen zijn voor het gestelde doel. Daarna kan dan in samenspraak met de Directie CBG overleg worden geopend met de betreffende firma of het RIVM deze gegevens mag gebruiken voor het gestelde doel. Wanneer het doel goed omschreven is en in de rapportage eventueel genoeg kan worden genomen met geanonimiseerde stofaanduidingen, ligt het in de verwachting dat een farmaceutische firma meestal geen bezwaren zal hebben tegen het gebruik van deze gegevens.

2.2. Selectie van modellen

Vanuit de vraagstelling van het rapport Dosis-effect relaties zou dan moeten worden vastgesteld welk type modellen ontwikkeld zou moeten worden. Hiervoor kunnen dan relevante gegevens gebruikt worden die geselecteerd zijn.

2.3 Bepalen van validatiecriteria

Onafhankelijk van het verzamelen van gegevens en het kiezen van modellen zullen validatiecriteria moeten worden vastgesteld, die aangeven wanneer de dierexperimentele gegevens voldoende valide zijn om effecten in de mens te voorspellen.