

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN, NEDERLAND

Rapport no. 620555 001

Risicoschatting bij tijdelijke normoverschrijding

Rapportage van een haalbaarheidsstudie

M.N. Pieters, P.J.C.M. Janssen, W. Slob
Juli 1997

Deze studie is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie Gezondheidsbescherming, Ministerie van VWS binnen project Risicoschatting bij normoverschrijding en de Directoraat Generaal voor Milieu binnen project Effect assessment mens I; Verbeteren effectvoorspellingen stoffen.

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

VERZENDLIJST

1	Dr Ir P.C. Bragt, VWS, IGB
2	Dr H. Roelfzema, VWS, Gezondheidsbeleid/Consumentenveiligheid en omgevingsrisico's
3	Directie SVS/S
4	Plv. Directeur-Generaal Milieubeheer, Dr Ir B.C.J. Zoeteman
5	Dr C.J. van Leeuwen, DGM/SVS
6	Dr D.W.G. Jung, DGM, SVS/S
7	Dr J. van Zorge, DGM/SVS/S
8	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
9	Directie RIVM
10	SBD/Voorlichting & Public Relations
11	Dr Ir G. de Mik, Directeur Sector 6
12	Dr W.H. Könemann, Hoofd CSR
13	Dr ir H.J.G.M. Derks, Hoofd LBO
14	Dr A. Opperhuizen, Hoofd LEO
15	Dr I. de Vries, NVIC
16	Dr M.P. van Veen, LBO
17	Dr H. van Kranen, LEO
18	Dr A.E.M. de Hollander, CCM
19	Dr Ir E.H.J.M. Jansen, LEO
20-21	Auteurs
22	Bureau Rapportenregistratie
23	SBD/Voorlichting & Public Relations
24	Bibliotheek RIVM
25-45	Bureau Rapportenbeheer

INHOUDSOPGAVE

VERZENDLIJST	1
SAMENVATTING	3
SUMMARY	4
1. INLEIDING	5
2. DE AFLEIDING VAN ‘KORTDURENDE’ NORMEN	7
2.1. Grenswaarden voor piekblootstellingen op de arbeidsplek	7
2.2. Health Advisories voor drinkwater (US-EPA)	8
2.3. Minimal Risk Levels voor kortdurende blootstelling (US-ATSDR)	9
3. RISICOSCHATTING BIJ NORMOVERSCHRIJDING	10
3.1. Expert judgement, mechanistische modellering en statistische modellering	10
3.2. Het gebruik van kortdurende studies bij normoverschrijdingen	11
3.3. Risicoschatting bij normoverschrijding: aanpak voor het ontwikkelen van een leidraad	12
4. CONCLUSIES	14
REFERENTIES	15
APPENDIX 1. ENKELE VOORBEELDEN VAN HEALTH ADVISORIES	16
APPENDIX 2: ENKELE VOORBEELDEN VAN MRLS	19

SAMENVATTING

Bij een normoverschrijding is een beheersbeslissing over de verhandeling van producten vaak op korte termijn gewenst. Hierbij is inzicht in de te verwachten effecten bij de mens door productgebruik noodzakelijk. Het feit dat gezondheidkundige advieswaarden zoals de aanvaarde dagelijkse inname (ADI) zijn afgeleid uitgaande van levenslange blootstelling, bemoeilijkt een risicoschatting bij tijdelijke overschrijding van wettelijke normen. In dit rapport is een korte inventarisatie gemaakt hoe met deze ‘kortdurende’ normoverschrijding kan worden omgegaan. ‘Kortdurende’ normen, d.w.z. normen die zijn afgeleid van korte-termijn toxiciteitsstudies, kunnen worden gebruikt om een snelle indicatie te krijgen over hoe wenselijk een beleidsactie zou kunnen zijn. Op basis van toxiciteitsgegevens en ‘expert judgement’ is het mogelijk om op kwalitatieve gronden een uitspraak te doen over mogelijke effecten. Een adequate kwantitatieve risicoschatting, kan worden uitgevoerd met behulp van mechanistisch verklarende modellen. Een andere mogelijkheid is het gebruik van statistische modellen die de dosis-effect curven beschrijven. Afhankelijk van de humane blootstellingssituatie kan worden gekozen voor een toxiciteitsstudie met een bepaalde studieduur. Met behulp het RIVM programma PROAST (possible risk obtained from animal studies) kan het effect bij een bepaalde blootstelling worden geschat. De effectschatting in het proefdier kan met behulp van een waarschijnlijkheidsbenadering voor onzekerheden rond inter- en intraspeciesvariatie worden geëxtrapoleerd naar een effectschatting in de mens. Deze methodiek kan een onderdeel vormen van de ‘effectschattingmodule’ in de leidraad “Handelen bij normoverschrijding”.

SUMMARY

When legally accepted exposure limits of consumer products are exceeded, a policy decision concerning the distribution of these products is often needed soon. This requires insight in health effects to be expected due to the use of these products. The fact that health-based exposure limits are derived on the basis of life-time exposure complicates the risk assessment of short-term exposure. In this report current approaches for evaluating the possibility of health effects of short-term exposure are briefly discussed. ‘Short-term exposure limits’, i.e. exposure limits derived from short-term toxicity studies, may be used as a guidance for rapidly estimating the need of policy actions. Based on toxicity data and expert judgement qualitative statements may be made on the occurrence of possible effects. An adequate quantitative risk assessment may be carried out by using mechanistic (toxicokinetic/toxicodynamic) models.

Alternatively, statistical models describing the dose-effect relations may be used. The duration of the toxicity study used may depend on the expected human exposure. By means of the RIVM programme PROAST (possible risk obtained from animal studies) the toxic effect can be estimated. Subsequently, the estimated effect in an experimental animal is extrapolated to humans using a probabilistic approach accounting for interspecies and intraspecies variation. PROAST may form a part of the ‘effect assessment unit’ of the guidance document “How to proceed at exceeded exposure limits”.

1. INLEIDING

Humaantoxicologische advieswaarden worden in het kader van verschillende wettelijke regelingen afgeleid voor voedseladditieven en -contaminanten, bestrijdingsmiddelen en milieucontaminanten. Advieswaarden zoals de Aanvaarde Dagelijkse Inname (ADI), Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) en Toelaatbare Concentratie in Lucht (TCL) voor drempelwaardestoffen¹ en de geschatte kankerrisiconiveaus voor de genotoxisch carcinogenen¹, gelden als grenswaarden voor chronische expositie. Voor het afleiden van advieswaarden voor drempelwaardestoffen wordt vaak gebruik gemaakt van een dierexperimenteel bepaalde No-observed-adverse-effect level (NOAEL), die vervolgens wordt gedeeld door onzekerheidsfactoren voor inter- en intraspecies extrapolatie. Het wordt niet waarschijnlijk geacht dat blootstelling gedurende het leven op of onder de grenswaarden tot gezondheidseffecten zullen leiden.

Het vaststellen van grenswaarden heeft als consequentie dat bij overschrijding van deze waarden (normoverschrijding), het beleid rekening zal moeten houden met de mogelijkheid dat schadelijke effecten in de menselijke populatie zullen optreden. Óf effecten zullen optreden bij overschrijding van wettelijke normen is echter afhankelijk van het betrouwbaarheidsinterval rond de grenswaarde (zie Fig. 1). Deze wordt bepaald door (i) de nauwkeurigheid waarmee de NOAEL de No-adverse-effect level (NAEL) schat en (ii) de gebruikte onzekerheidsfactoren. Door de aanwezigheid van dit betrouwbaarheidsinterval is het mogelijk dat ondanks dat een norm overschreden wordt, er toch geen schadelijke effecten optreden. Omgekeerd is echter het optreden van effecten bij blootstellingsniveaus op of onder de grenswaarde binnen dit betrouwbaarheidsinterval niet uit te sluiten.

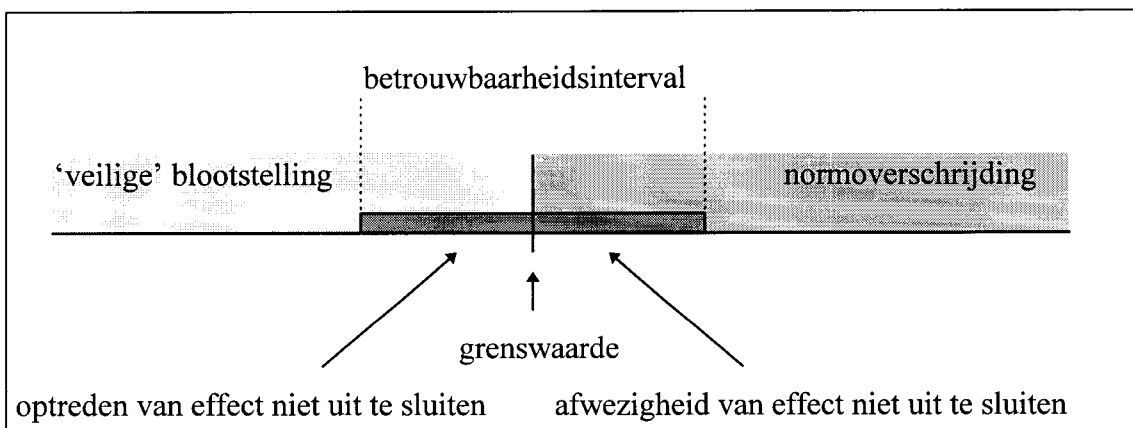


Fig. 1 Betrouwbaarheidsinterval rond de grenswaarde van drempelwaarde-stoffen

¹Voor drempelwaardestoffen wordt aangenomen dat er een dosisniveau bestaat (de drempelwaarde) waaronder geen schadelijke effecten voor het organisme optreden. Voor niet-drempelwaardestoffen, d.w.z. genotoxisch carcinogenen, wordt aangenomen dat een dergelijke drempel voor toxiciteit niet bestaat. Een stof wordt als genotoxisch carcinogeen aangemerkt als de experimentele gegevens wijzen op directe inwerking van de stof op het DNA (genotoxiciteit) met tumoren als eindresultaat. Aangenomen wordt dat voor deze interactie met DNA elke dosis, hoe laag ook, een zekere kans op mutaties en dus op tumorvorming met zich meebrengt.

Hoewel blootstelling op of onder de grenswaarden dus geen garantie vormt voor de afwezigheid van effecten, wordt pas bij *overschrijding* van de grenswaarden de vraag actueel of, en in welke mate, gezondheidseffecten te verwachten zullen zijn. De inschatting hiervan wordt bemoeilijkt door het feit dat grenswaarden opgesteld zijn voor chronische blootstelling, terwijl normoverschrijdingen vaak van relatief korte duur zijn. Tijdelijke normoverschrijdingen kunnen bijvoorbeeld optreden in geval van:

1. blootstelling door het gebruik van 'gecontamineerde' consumentenprodukten
2. blootstelling ten gevolg van accidentele lozingen naar lucht, water of bodem (calamiteiten)
3. blootstelling aan luchtverontreinigende stoffen; deze fluctueert als gevolg van variatie in de uitstoot. De overschrijding van grenswaarden heeft een *intermitterend* karakter.

Bij dergelijke blootstellingssituaties zijn chronische toxiciteitsgegevens niet geschikt voor het inschatten van mogelijke effecten. Ook het berekenen van een tijdsgewogen gemiddelde (TWA) biedt geen uitkomst (Pieters en Kramer, 1994).

In 1993 publiceerden Renwick en Walker een methode om de maximaal aanvaardbare overschrijding van de ADI te berekenen. Hierbij werden effecten onder de 95% betrouwbaarheidsbovengrens van de NOAEL als 'veilig' aangemerkt. Een nadere beschouwing van deze methode (Zeilmaker et al. 1995) leert echter dat de door hen voorgestelde methode op verschillende gronden invalide is. Behalve het feit dat zij uitgaan van 'de' absolute toxiciteitsdrempel die echter niet uit een toxiciteitsstudie af te leiden is, zal op doseringen corresponderend met de 95% betrouwbaarheidsbovengrens van de NOAEL een aanzienlijk deel van de populatie al nadelige effecten ondervinden. Bovendien leidt overlap tussen de betrouwbaarheidsintervallen van NOAEL en LOAEL ertoe dat sommige doseringen als 'veilig' én 'onveilig' worden gedefiniëerd.

Hoewel overschrijding van de norm niet per definitie gezondheidseffecten tot gevolg hoeft te hebben, is een inschatting van het gezondheidsrisico dat de overschrijding met zich meebrengt vaak wel gewenst. Een adequate risicoschatting zou kunnen worden uitgevoerd door het gebruik van een op de biologie gebaseerd wiskundig model. Dergelijke modellen beschrijven de lotgevallen van een stof in het lichaam *in de tijd*, waardoor het temporele aspect van piekblootstellingen of intermitterende blootstellingen geen probleem is. Beschrijft het model de toxicokinetiek van een stof, dan spreekt men van een PBPK (physiology based pharmacokinetic) model. Als het toxicokinetische model uitgebreid is met een beschrijving van de toxicodynamie (effect), dan wordt gesproken van een PBPKPD (physiology based pharmacokinetic pharmacodynamic) model. Een voorbeeld van een recentelijk op het RIVM ontwikkeld PBPKPD-model is het nitraat/nitriet model (Zeilmaker et al., 1996). Een nadeel van PBPK(PD)-modellen is echter dat het ontwikkelen van dergelijke modellen een arbeids- en tijdsintensief proces is. Hierdoor is het niet mogelijk om voor elke situatie waarbij een 'snelle' risicoschatting gewenst is, gebruik te maken van mechanistische modellering.

In dit rapport is een korte inventarisatie gemaakt van de wijze waarop met tijdelijke normoverschrijdingen kan worden omgegaan. Aangezien de huidige procedures zich beperken tot het afleiden van 'veilige' blootstellingsniveaus bij gelimiteerde blootstellingsduur (H2), wordt er in hoofdstuk 3 een voorstel gedaan voor het gebruik van dosis-effect relaties van korte termijn dierstudies (bv. 28 daagse toxiciteitstesten).

2. DE AFLEIDING VAN 'KORTDURENDE' NORMEN

2.1. Grenswaarden voor piekblootstellingen op de arbeidsplek

Een relatief simpele manier om op de problematiek van kortdurende verhoogde blootstelling in te spelen, is door het afleiden van 'kortdurende' normen, dat wil zeggen normen voor blootstellingen met gelimiteerde blootstellingsduur. Grenswaarden voor piek-blootstellingen zijn bijvoorbeeld algemeen op de werkplek. De meeste 'Maximum Acceptable Concentrations' (MAC-waarden) voor de werkplek betreffen 8-uurs tijdsgewogen gemiddelden (time-weighted average, TWA). Blootstellingen boven dit TWA worden in principe zoveel mogelijk vermeden. Per stof worden echter ook maximaal toegestane piek-concentraties afgeleid. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een classificatiesysteem (zie Tabel 1). Dit classificatiesysteem is gebaseerd op zowel toxicologische gronden (toxiciteit van de stof, halfwaardetijden) en de praktische uitvoerbaarheid (bemonstering en analyse van de omgeving).

Tabel 1. Classificatiesysteem voor het afleiden van grenswaarden voor piekblootstellingen op de arbeidsplaats (DFG, 1995)

Piek limitatie categorie	Piek-niveau	Maximale duur per werkperiode (shift)	Maximale frequentie per werkperiode (shift)
I. Lokaal irriterende stoffen	2 x MAC	5 min, momentane concentratie *	8
II. Stoffen met systemische effecten. Optreden van effect ≤ 2 u	2 x MAC	30 min, gemiddeld	4
II,1: $t_{1/2} < 2$ u	2 x MAC	30 min, gemiddeld	4
II,2: $2 \text{ u} < t_{1/2} < 8$ u	5 x MAC	30 min, gemiddeld	2
III. Stoffen met systemische effecten. Optreden van effect > 2 u, $t_{1/2} > 8$ u (sterke accumulatie)	8 x MAC	30 min, gemiddeld	1
IV. Stoffen met zeer zwakke effecten. (MAC > 500 ml/m ³)	2 x MAC	60 min, momentane concentratie *	3
V. Stoffen met een sterke geur	2 x MAC	10 min, momentane concentratie *	4

* De 'momentane concentratie' is de blootstellingsconcentratie die nooit overschreden mag worden.

Gezien de grote verschillen die bestaan tussen het afleiden van grenswaarden voor werknemers en voor de algemene populatie en de verschillen in blootstellingsscenario's, biedt het classificatie-systeem dat gehanteerd wordt in de arbeidstoxicologie geen handvat voor de vraagstelling 'risicoschatting bij normoverschrijding'. De vuistregels voor het vaststellen van piek-MACs zijn alleen van een *normatief* belang en geven geen duidelijkheid omtrent de mate waarin effecten zullen optreden bij deze blootstellingen.

Dit laatste geldt ook voor de kortdurende normen die door sommige instanties worden afgeleid als leidraad voor handelen tijdens calamiteiten. Deze kortdurende normen worden

gebaseerd op korte termijn (acute en sub-acute) toxiciteitsstudies en hebben geen officiële wettelijke status zoals een ADI of TDI. Zo leidt de US-EPA *Office for Drinking Water* zogenaamde 'Health Advisories' (HAs) af. De US-ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) leidt op vergelijkbare wijze Minimal Risk Levels (MRLs) voor verschillende blootstellingsduren af.

2.2. Health Advisories voor drinkwater (US-EPA)

De door de EPA afgeleide Health Advisories voor maximale concentraties van stoffen in drinkwater, betreffen in het algemeen een ééndaagse, een tiendaagse, een lange termijn (tot en met 7 jaar) en een levenslange blootstelling. De definities die de EPA hierbij hanteert worden in Tabel 2 weergegeven.

Tabel 2 Overzicht van definities van Health Advisories (HA) gehanteerd door de US-EPA (1989)

- *Eéndaagse HA* - De concentratie van een stof in het drinkwater waarbij schadelijke niet-carcinogene effecten niet worden verwacht bij een blootstellingsduur tot aan 5 opeenvolgende dagen, met een bepaalde veiligheidsmarge (margin of safety).
- *Tiendaagse HA* - De concentratie van een stof in het drinkwater waarbij schadelijke niet-carcinogene effecten niet worden verwacht bij een blootstellingsduur tot aan 14 opeenvolgende dagen, met een bepaalde veiligheidsmarge (margin of safety).
- *Lange termijn HA* - De concentratie van een stof in het drinkwater waarbij schadelijke niet-carcinogene effecten niet worden verwacht bij een blootstellingsduur tot aan 7 jaar (10% van de levensduur van een individu), met een bepaalde veiligheidsmarge (margin of safety).
- *Levenslange HA* - De concentratie van een stof in het drinkwater waarbij schadelijke niet-carcinogene effecten niet worden verwacht bij een levenslange blootstelling, met een bepaalde veiligheidsmarge (margin of safety).

De levenslange HA is gelijk aan de RfD en wordt hier verder buiten beschouwing gelaten. De korte en lange-termijn HAs worden gebaseerd op beschikbare toxiciteitsgegevens. Hierbij wordt de voorkeur gegeven aan orale studies, aangezien de HAs worden afgeleid voor drinkwater. Aangenomen wordt dat het drinkwater de enige bron van blootstelling is. Bij de afleiding wordt gebruik gemaakt van standaardwaarden voor het lichaamsgewicht (volwassene 70 kg; kind 10 kg) en de waterconsumptie (volwassene 2L/dag; kind 1 L/dag). Zowel in geval van de ééndaagse als de tiendaagse HA wordt de berekening uitgevoerd voor kinderen, dit om kinderen als 'gevoelige groep' afdoende te kunnen beschermen.

Voor de berekening van de verschillende HAs wordt uitgegaan van proefdierstudies met verschillende studieduren (zie Tabel 3). Uit deze studies worden NOAELs afgeleid die, conform de procedure die wordt gehanteerd voor de afleiding van ADI en TDI, worden gedeeld door onzekerheidsfactoren voor inter- en intraspecies extrapolatie

(defaultwaarden voor beide: 10). Eventueel worden extra onzekerheidsfactoren toegepast voor de extrapolatie van LOAEL naar NOAEL (maximaal 10) en voor een beperkte set aan gegevens (maximaal 10).

Het health advisory programma van de EPA werd gestart in 1978. Sindsdien is een groot aantal stoffen geëvalueerd. In geval dat de beschikbare toxicologische informatie onvoldoende is om HAS voor alle blootstellingsduren af te leiden werd de HA behorend bij een langere blootstellingsduur als conservatieve schatting genomen. In Appendix 1 wordt een aantal van de door de EPA afgeleide HAS nader toegelicht.

2.3. Minimal Risk Levels voor kortdurende blootstelling (US-ATSDR)

De US-ATSDR leidt in de 'Toxicological Profiles' *Minimal Risk Levels* (MRLs) af. De afleiding van de MRL voor chronische blootstelling is vergelijkbaar met de procedure die gevolgd wordt bij de afleiding van ADI en TDI. Behalve de chronische MRL worden echter ook een acute en intermediaire MRL afgeleid, voor blootstellingsscenario's korter dan levenslange blootstelling. Voor het afleiden van de acute en intermediaire MRL wordt een vergelijkbare procedure gehanteerd als de gangbare normstellingsprocedure (vaststellen van een NOAEL en delen door onzekerheidsfactoren). Enkele voorbeelden van door de ATSDR afgeleide acute, intermediaire en chronische MRLs zijn weergegeven in Appendix 2. Tabel 3 geeft een vergelijking van de lengten van humane blootstelling en de gehanteerde dierstudies voor het afleiden van de verschillende normen. Tussen haakjes is de vergelijkbare blootstellingsduur voor de mens aangegeven, uitgaande van een levensduur van het dier (rat) van 2 jaar en van de mens van 70 jaar.

Evenals de Health Advisories zijn de MRLs geen wettelijk vastgelegde grenswaarden, maar fungeren zij leidraad.

Tabel 3 Overzicht niet-levenslange humane blootstelling en gehanteerde blootstellingsduren van dierstudies voor afleiding van advieswaarden

humanaan	repeated-dose studie dier	(vgl mens)
<i>Health advisories (EPA)</i>		
1 dag	1-7 dagen	(- 7 mnd)
1-10 dagen	8-30 dagen	(7 mnd - 3jaar)
tot 7 jaar	90 d - 1 jaar	(9 jr -35 jr)
<i>Mininimal risk levels (ATSDR)</i>		
acute	1 - 14 dagen	(- 14 mnd)
intermediate	15d - 1 jaar	(14 mnd - 35 jr)
long-term	> 1 jaar	(> 35 jr)

3. RISICOSCHATTING BIJ NORMOVERSCHRIJDING

3.1. Expert judgement, mechanistische modellering en statistische modellering

Hoewel de afleiding van ‘kortdurende’ normen zoals HAs en MRLs het beleid een handvat kunnen bieden voor een snelle beoordeling van de situatie bij normoverschrijding, is deze *normatieve* methode niet geschikt om een uitspraak te doen over de te verwachten effecten. In geval van een normoverschrijding kan op basis van de beschikbare toxicologische informatie op kwalitatieve gronden een voorzichtige voorspelling worden gedaan over mogelijke effecten bij een bepaald blootstellingsniveau. Dit gebeurt op basis van ‘expert judgement’. Er wordt hierbij rekening gehouden met de blootstelling, de norm die overschreden wordt en in welke mate dit gebeurt, de effecten waarop de norm gebaseerd is en hoe waarschijnlijk het geacht wordt dat deze of andere effecten op zullen treden in bepaalde gevoelige groepen. Door gebrek aan gegevens en aan kwantitatieve inzichten wordt een dergelijke uitspraak omgeven door een grote onzekerheid.

Een andere optie voor de risicoschatting is het gebruik van op de biologie gebaseerde wiskundige modellen. Hoewel deze modellen in wezen versimpelingen zijn van de werkelijkheid, zijn ze in staat om de belangrijkste lotgevallen van de stof in de tijd te beschrijven. De constructie van mechanistische verklarende modellen vraagt om een goed inzicht in kinetiek en werkingsmechanismen. Het opstellen van een modelconcept en de calibratie en validatie hiervan zijn arbeidsintensieve en tijdsintensieve processen. Is het model valide, dan kan dit model worden aangewend voor een risicoschatting. De ontwikkeling van dergelijke modellen is echter alleen zinvol voor stoffen waarvan het (economisch) belang groot wordt geacht.

Een derde mogelijkheid voor risicoschatting bij normoverschrijding is het gebruik van statistisch *beschrijvende* modellen. Op de beschikbare toxicologische gegevens kan een zo goed mogelijk passende functie worden gefit. Deze kan vervolgens worden gebruikt om een uitspraak te doen over te verwachten effecten bij een bepaalde blootstelling. In tegenstelling tot de effectvoorspelling verkregen met mechanistische verklarende modellen, stoelt de effectvoorspelling uitgevoerd met behulp van dosis-effect curven niet op biologisch-mechanistische inzichten.

Als voorbeeld beschouwen we een stof met een effect op de IgM-spiegel in ratten (Fig. 2). Op basis van de statistisch significante afwijking van de controle bij 8 mg/kg, wordt de NOAEL vastgesteld op 2 mg/kg. Op basis van de NOAEL alleen is niet aan te geven hoe *groot* het effect zal zijn bij een hogere blootstelling. Met behulp van de dosis-effect curve kan wél een effectschatting worden gedaan. De stippellijn geeft aan dat een blootstelling van 4.7 mg/kg geassocieerd is met een effect van 15%. Een belangrijk voordeel van dosis-effect modellering is bovendien dat betrouwbaarheidsintervallen (op de dosis en op het effect) berekend kunnen worden. Is de dosis-effect curve gebaseerd op proefdiergegevens, dan kan met behulp van een waarschijnlijkheidsbenadering voor interspecies en intraspeciesvariatie de te verwachten effecten in de mens worden geschat. De te volgen methode ‘PROAST’ (possible risk obtained from animal studies) wordt beschreven in het RIVM rapport ‘A probabilistic approach for deriving human RfDs and human health risks from toxicological studies: general framework’ (Slob en Pieters, 1997a).

Helaas laten beschikbare toxiciteitsgegevens niet altijd de constructie van een 'goede' dosis-effect curve toe. De kwaliteit van gegevens zal per studie en per effectparameter verschillen. Als de gegevens veel variatie vertonen, dan is de constructie van een redelijk passende dosis-effect niet mogelijk. Ook kunnen de afstanden tussen de doseringen dusdanig groot zijn, dat de gegevens door meerdere soorten functies met een vergelijkbare fit kunnen worden beschreven. Het is dan de vraag welke curve de 'werkelijkheid' het beste beschrijft. De keuze van de beschrijvende functie kan een grote invloed hebben op de effectschatting. Het gebruik van meerdere doseringsgroepen met minder dieren per groep zou dosis-respons modellering vergemakkelijken (zie Slob en Pieters, 1997b).

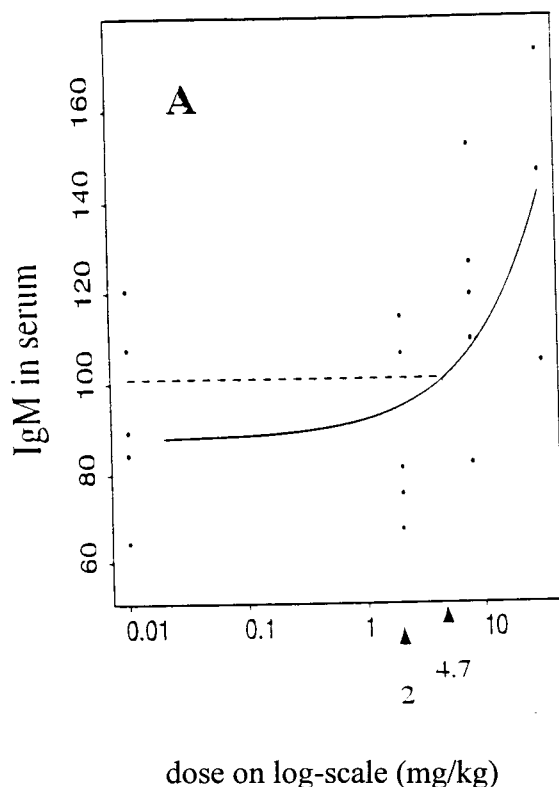


Fig. 2 Het effect van een pesticide op het IgM-niveau. Waarnemingen worden weergegeven door punten; de dosis-effect curve door de getrokken lijn.

3.2. Het gebruik van kortdurende studies bij normoverschrijdingen

Vaak zal in geval van consumentenproducten de overschrijding van de wettelijke normen van relatief korte duur zijn. De effectschatting zou dan kunnen worden uitgevoerd op basis van een kortdurende toxiciteitsproef (bv. 28-dagen studie). Hierbij kan worden uitgegaan van de marges tussen blootstellingsduren van proefdier en mens zoals die bijvoorbeeld door de US-EPA (Tabel 3) worden gehanteerd. Er is echter geen inzicht in hoeverre blootstellingsduren tussen proefdier en mens vergelijkbaar zijn. Bovendien zijn de gehanteerde schattingen van blootstellingsduren conservatief van aard: het proefdier wordt gedurende een veel langere periode van zijn levensduur blootgesteld dan de mens.

Ook bij de beoordeling van geneesmiddelen (effectiviteit en toxiciteit) worden marges aangehouden tussen de blootstellingsduren van dier en mens. Afhankelijk van de toepassingsduur van het geneesmiddel in de mens zijn een aantal toxiciteitsstudies in het proefdier vereist (zie Tabel 4). De duur van de vereiste proefdierstudie is verder ook afhankelijk van de retentietijd van het geneesmiddel in het lichaam. Zo wordt in geval van stoffen met een lange halfwaardetijd uitgegaan van een 6-maandse repeated-dose studie. De in de geneesmiddelenbeoordeling gehanteerde (veilige) schatting van blootstellingsduur van het proefdier naar humane blootstellingsduur is vergelijkbaar met die van de richtlijn voor het afleiden van 'health advisories' van de EPA

Tabel 4 Vereist gestelde toxiciteitsstudies in het proefdier (Geneesmiddelenbeoordeling Annex Directive 75/318/EEC, 1991)

humanaan	'repeated dose' studie proefdier
1 of meerdere doseringen op 1 dag	2 weken
herhaalde doseringen tot 7 dagen	4 weken
herhaalde doseringen tot 30 dagen	3 maanden
30 dagen - 6 maanden	6 maanden
> 6 maanden	tox/carc. studies

Momenteel is binnen de geneesmiddelenwereld een discussie gaande over de *vergelijkbaarheid* van de blootstellingsduren tussen proefdier en mens. Gepleit wordt voor een 1:1 relatie d.w.z. een 14-daagse blootstelling van de mens vergelijken met een 14-daagse blootstelling van het proefdier. Een tegenargument op dit voorstel is dat bepaalde effecten (bijvoorbeeld reproductie-effecten) niet bij een korte blootstellingsduur van het proefdier kunnen worden opgespoord, zodat de veiligheid van het geneesmiddel niet meer gewaarborgd zou zijn.

Welke proefdierstudie het meest in aanmerking komt voor een risicoschatting bij normoverschrijding, zal nader bezien moeten worden. Uit veiligheidsoverwegingen zouden de huidige, relatief grote marges gehanteerd kunnen worden. Een 1: 1 relatie zou uitgedrukt als percentage levensduur echter ook nog een 'veilige' benadering kunnen zijn, en mogelijk meer representatief zijn voor de humane situatie. Voor het verdere verloop van het project 'Risico bij normoverschrijding' zal de discussie hieromtrent worden gevolgd en de overwegingen worden beschouwd.

3.3. Risicoschatting bij normoverschrijding: aanpak voor het ontwikkelen van een leidraad

Bij de overschrijding van wettelijke normen in consumentenprodukten zijn geen 'pasklare' risicoschattingmethodieken voorhanden. Per situatie worden beschikbare gegevens op het gebied van blootstellingsschatting, humane (epidemiologische en/of klinisch) en dierexperimentele effecten geïntegreerd. Deze gegevens zijn echter niet zonder meer vergelijkbaar en/of extrapolbaar. Een set van procedures over hoe met de

verschillende soorten informatie t.a.v. blootstelling en toxische effecten kan worden omgegaan, zou de inzichtelijkheid en de snelheid van het risicoschattingproces bevorderen. Wat betreft de effectschatting kan worden uitgegaan van humane gegevens en/of dierexperimentele gegevens. Aangezien het soort gegevens per discipline sterk verschilt, zal voor elke discipline een aparte module worden ontwikkeld.

De leidraad zal dan ook verschillende discipline-gerichte modules omvatten, zoals (1) blootstellingsschatting, (2) gebruik van epidemiologische gegevens, (3) gebruik van humaan-klinische gegevens, (4) gebruik van gegevens m.b.t. acute intoxicaties en (5) gebruik van dierexperimentele gegevens. Hierbij is de afstemming tussen deze verschillende modules van groot belang. De problematiek rond de vergelijkbaarheid van blootstellingsduren is slechts één van de vele vraagstellingen die in het ontwikkelingsproces de aandacht behoeven. Andere relevante vraagstellingen zijn bijvoorbeeld:

1. Hoe bruikbaar zijn beschikbare *humane* gegevens voor de risicoschatting bij normoverschrijding als de blootstelling niet goed gekarakteriseerd is?
2. Hoe 'extrapoleerbaar' zijn blootstellingssituaties tussen mens en proefdier? Hoe dient te worden omgegaan met verschillen in dosisniveaus, dosistempo en doseringsroute? Wat is de invloed van de toedieningsmatrix (vergelijk voedsel met gavage)?
3. Welke effectniveaus zijn als kritisch te beschouwen? Zijn hier verschillen tussen korte en lange termijn effecten? Welke criteria dienen hierbij te worden aangehouden?
4. In hoeverre zijn de effecten tussen proefdier en mens vergelijkbaar?
5. Wat zijn de effecten op langere termijn van kortdurende normoverschrijding?
6. Wat is bij de verhoogde blootstellingen de kans op mengseltoxicologie?
7. Zijn er specifieke risicogroepen binnen de humane populatie?

Deze en andere vraagstellingen zullen in het vervolgtraject van het project 'Risicoschatting bij normoverschrijding' in kaart worden gebracht en zo goed mogelijk van 'oplossingen' worden voorzien, die een pragmatisch en/of tijdelijk karakter kunnen hebben. Bij voortgaande inzichten, kan de leidraad desgewenst worden aangepast.

4. CONCLUSIES

1. Normen afgeleid van ‘kortdurende’ proefdierstudies zoals een 14-dagen of 28-dagen studie met knaagdieren, kunnen worden gebruikt als hulpmiddel voor het snel beoordelen van de noodzaak tot ingrijpen bij normoverschrijding. Een dergelijke methode wordt gehanteerd door bijvoorbeeld de US-EPA bij contaminatie van het drinkwater. Deze *normatieve* benadering geeft echter geen inzicht in de effecten die op kunnen treden in de humane populatie bij een bepaalde blootstelling.
2. Mechanistisch verklarende modellen (PBPK en PBPKPD modellen) kunnen worden gebruikt als een adequate risicoschatting gewenst is. De ontwikkeling van dergelijke modellen is echter een arbeidsintensief proces.
3. De constructie van dosis-effect curven door beschikbare toxiciteitsgegevens biedt de mogelijkheid tot effectvoorspellingen (bij proefdier en mens) binnen een relatief kort tijdsbestek.
4. Vraagstellingen met betrekking tot verschillen in blootstelling en verschillen in effecten tussen proefdier en mens en tussen mensen onderling, zullen in het proces van risicoschatting beschouwd moeten worden. Het is daarom van belang dat de op te stellen “leidraad voor het handelen bij normoverschrijding van drempelwaardestoffen” niet alleen modules bevat waarin per discipline (bv. epidemiologie, blootstelling, toxicologie) de procedures zijn omschreven, maar met name ingaat op de onderlinge afstemming van deze modules.

REFERENTIES

Pieters, M.N. and Kramer, H.J. (1994)

Concentration * Time = constant? The validity of Haber's Law in the extrapolation of discontinuous to continuous exposure.

RIVM report. 659101002

Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values (1995)

Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report no. 31.

European Commission. The rules governing medicinal products in the European Union.

Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. Annex to Council Directive 75/318/EEC (1991).

A.G. Renwick en R. Walker (1993)

An analysis of the risk exceeding the acceptable or tolerable daily intake. Reg. Toxicol. Pharmacol. 18 , 463-480

W. Slob, M.N. Pieters (1997a)

A probabilistic approach for deriving human RfDs and human health risks from toxicological studies: general framework. RIVM rapport 620110 005

W. Slob, M.N. Pieters (1997b)

Few large, or many small dose groups? An evaluation of toxicological study designs using computer simulations. RIVM rapport 620110 006

M.J. Zeilmaker, W. Slob, E.H.J.M. Jansen en F.X.R. van Leeuwen (1995)

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

M.J. Zeilmaker, J. Meulenbelt, J.M. Kortboyer en W. Slob (1996)

Safety evaluation of nitrate: mathematical modeling of nitrite in man and its implication in the risk assessment of nitrate

RIVM rapport 235802 002

APPENDIX 1. ENKELE VOORBEELDEN VAN HEALTH ADVISORIES

Cadmium

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Orale éénmalige dosering in de mens; NOAEL 0.043 mg/kg bw; kritisch effect: cadmium-geïnduceerde emesis; UF 10.

HA = 0.043 mg/L

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

24-wk orale studie in de rat; NOAEL 0.84 mg/kg bw/day; kritisch effect: proteinuria; UF 100. Afgeleide HA hoger dan één-daagse HA, gebruik daarom één-daagse HA.

Afleiding lange-termijn HA

Geen geschikte data. HA afgeleid van RfD.

HA voor 10 kg kind = 5 µg/L

RfD

0.0005 mg/kg bw

Boron

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Orale éénmalige dosering in de mens; NOAEL 3.6 mg B/kg bw; UF 10.

HA = 3.6 mg/L

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Geen geschikte data. HA gelijkgesteld aan lange-termijn HA.

Afleiding lange-termijn HA

Orale 90-dagen studie in honden; NOAEL 8.8 mg/kg bw/day; kritisch effect: testiculaire histopathology; UF 100.

HA = 0.88 mg/L

RfD

0.09 mg/kg bw

Carbaryl

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Geen geschikte data. Gebruik 10-daagse HA.

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

7-days' orale studie in de rat; NOAEL 10 mg/kg bw/day; kritisch effect: remming ChE in erythrocyten; UF 100

HA = 1.0 mg/L

Afleiding lange-termijn HA

Geen geschikte data. HA gelijkgesteld aan lange-termijn HA

HA for 10 kg kind = 1.0 mg/L

RfD

0.1 mg/kg bw

Cyanazine

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Geen geschikte data. Gebruik 10-daagse HA

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Orale teratologie study in konijnen; NOAEL 1 mg/kg bw/day; kritisch effect: maternale toxiciteit with malformaties in de foetus; UF100.

HA = 0.10 mg/L)

Afleiding lange-termijn HA

Geen geschikte data. HA gelijkgesteld aan lange-termijn HA

HA for 10 kg kind = 0.02 mg/L)

RfD

0.002 mg/kg.

Dinoseb

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Geen geschikte data. Gebruik 10-daagse HA.

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Oral teratologie studie in konijnen; NOAEL 3 mg/kg bw /day; kritisch effect: neurale buis defecten; UF 100.

HA=0.3 mg/L

Afleiding lange-termijn HA

153-dagen dieetstudie en een 2-generatie reproductie study in de rat; LOAEL 1 mg/kg bw/day; UF 1000.

HA for 10 kg-kind = 0.035 mg/L)

RfD

0.001 mg/kg

Methyl parathion

Afleiding één-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Geen geschikte data. Gebruik 10-daagse HA.

Afleiding tien-daagse HA (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Orale 30 dagen studie in de mens; NOAEL 0.31 mg/kg bw/day; kritisch effect: remming van plasma en ery cholinesterase activiteit; UF 10.

HA=0.31 mg/L

Afleiding lange-termijn HA

90-dagen dieetstudie in honden; NOAEL 0.3 mg/kg bw/day; kritisch effect: remming van plasma en ery cholinesterase activiteit; UF 100.

HA for 10 kg kind = 0.1 mg/L

RfD

0.00025 mg/kg bw

2,4-Dinitrotoluene (gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)

Afleiding één-daagse HA

Geen geschikte data. Gebruik 10-daagse HA.

Afleiding tien-daagse HA

4-dagen orale studie in de rat; LOAEL 45 mg/kg bw/day; kritische effecten: groeiremming; afname voedselconsumptie, veranderingen in serum biochemische parameters, lesies aan de testis; UF 1000

HA=0.5 mg/L

Afleiding lange-termijn HA

13-wk dieetstudie in de rat; LOAEL 35 mg/kg bw/day; kritische effecten: gereduceerd toename lichaamsgewicht en afname voedselconsumptie; UF 1000.

HA for 10 kg kind = 0.3 mg/L

RfD

0.002 mg/kg bw

Acrylamide *(gebaseerd op 10 kg kind, 1L waterconsumptie)*

Afleiding één-daagse HA

Eénmalige i.p. dosering in de rat. Aangezien de stof snel geabsorbeerd en gedistribueerd wordt, is een niet-orale studie gebruikt. NOAEL 15 mg/kg bw; kritisch effect: snelheid van axonaal transport van zenuw groeifactor; UF 100.

HA = 1.5 mg/L

Afleiding tien-daagse HA

21 dagen orale studie in de rat; NOAEL 3 mg/kg bw/day; kritisch effect: axonale degeneratie and demyelinisatie; UF 100.

HA = 0.3 mg/L

Afleiding lange-termijn HA

90-dagen orale studie in de rat; NOAEL 0.2 mg/kg bw/day; kritische effect: axolemmale invaginatie van perifere zenuwen; UF 100.

HA for 10 kg kind = 0.02 mg/L

RfD

0.0002 mg/kg bw

APPENDIX 2: ENKELE VOORBEELDEN VAN MRLS

TrichloroethyleenAcute MRL

Orale 6 dagen studie in muispuppies; NOAEL 50 mg/kg bw/day; kritisch effect: gedragsstoornissen; UF 100.

MRL = 0.5 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

Drinkwaterstudie in drachtige ratten. Behandeling voor en tijdens dracht; NOAEL 0.18 mg/kg bw/day; kritische effect: hartafwijkingen in foetus; UF 100.

MRL = 0.002 mg/kg bw/day

Chronic MRL

bij gebrek aan geschikte studies: geen MRL. (geen RfD beschikbaar; De WHO leidde in 1992 een TDI af van 0.024 mg/kg bw/day)

ToxapheneAcute MRL

8-dagen studie in de rat. LOAEL 5 mg/kg bw/day; kritische effect: afgenomen hepato-biliaire functie; UF 1000.

MRL=0.005 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

13-wk dieetstudie in de rat (gedeelte van een multigeneratiestudie); NOAEL 0.35 mg/kg bw/day; UF 300 (extra factor 3 vanwege effecten op gedrag in perinatale studie bij 0.05 mg/kg bw).

MRL = 0.001 mg/kg bw/day

Chronic MRL

bij gebrek aan geschikte studies: geen MRL. (geen RfD beschikbaar)

ChlorphenvinphosAcute MRL

10-daagse studie in de rat; LOAEL 2.4 mg/kg bw; kritische effect: cholinesterase remming in erythrocyten; UF 1000.

MRL= 0.002 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

3-maanden orale studie in muizen; LOAEL 1.5 mg/kg bw/day; kritische effecten: immunologisch d.w.z: toename miltkolonies, afname miltgewicht; UF 1000.

MRL = 0.002 mg/kg bw/day

Chronic MRL

2-jr dieetstudie in de rat. LOAEL 0.7 mg/kg bw/day; kritisch effect: remming van cholinesterase in plasma en erythrocyten. UF 1000.

MRL = 0.0007 mg/kg bw/day

HexachloroethaanAcute MRL

12-dagen studie in konijnen; NOAEL 100 mg/kg bw/day; kritische effecten: lever degeneratie en necrose; UF 100.

MRL = 1 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

16-wk diëetstudie in de rat; NOAEL 1 mg/kg bw/day; kritische effect: zwelling van hepatocyten, renale atrofie en degeneratie; UF 100.

MRL = 0.01 mg/kg bw/day

Chronic MRL

Intermediate MRL wordt geschikt geacht voor chronische expositie

ChloroformAcute MRL

3-wk drinkwaterstudie in de muis; NOAEL 26 mg/kg bw/day; kritisch effect: hepatotoxiciteit; UF 100.

MRL = 0.3 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

6-wk orale studie in Beagles; NOAEL 15 mg/kg bw/day (6 dagen per week); kritische effect: toename SGPT; Aangepaste NOAEL = 12.9 mg/kg bw/day; UF 100.

MRL = 0.1 mg/kg bw/day

Chronic MRL

7.5-jr studie in Beagles; LOAEL 15 mg/kg bw/day; kritische effect: toename SGPT, SGOT en SAP; UF 1000.

MRL = 0.01 mg/kg bw/day.

MethoxychlorAcute MRL

Orale studie in de rat, duur 5-76 d; LOAEL 25 mg/kg bw/day; kritische effect: versnelde start puberteit, UF 1000.

MRL = 0.02 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

Orale gavage study in de rat, duur 56-76 days; LOAEL 25 mg/kg bw/day; kritisch effect: toename prolactinespiegel in mannetjes; UF 1000.

MRL = 0.02 mg/kg bw/day

Chronic MRL

geen MRL vanwege ontbreken geschikte studies

Methyl t-butyl etherAcute MRL

Eenmalige gavage in de rat; NOAEL 40 mg/kg bw; kritisch effect: versuffing; UF 100.

MRL = 0.4 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

90 d orale studie in de rat; minimale LOAEL 100 mg/kg bw/day; kritisch effect: afname BUN; UF 300.

MRL = 0.3 mg/kg bw/day

Chronic MRL

geen MRL vanwege ontbreken geschikte studies

Hexachlorobenzeen

Acute MRL

4-daagse orale study in de rat (developmental: vrouwtjes gedoseerd voor paring); LOAEL 2.5 mg/kg bw/day; kritisch effect: hyperactiviteit in nageslacht; minder ernstig effect; UF 300.

MRL = 0.008 mg/kg bw/day

Intermediate MRL

Orale 90-dagen reproductie studie in apen; LOAEL 0.1 mg/kg bw/day; kritisch effect: cellulaire degeneratie van het ovarium epitheel; minder ernstig effect. UF 300.

MRL = 0.0003 mg/kg bw/day

Chronic MRL

130-wk orale studie in de rat; LOAEL 0.016 mg/kg bw/day; kritisch effect: peribiliaire lymphocytosis en fibrosis van de lever; UF 1000.

MRL = 0.00002 mg/kg bw/day