

77 508

# TOXICITEITSONDERZOEK BIJ PROEFDIEREN TER EVALUATIE VAN GEZONDHEIDSRISICO'S VOOR DE MENS: VERWORVENHEDEN EN BEPERKINGEN

1981-V

Victor J. Feron

Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding TNO, Zeist

*De mogelijkheden en beperkingen van toxiciteitsonderzoek bij proefdieren voor het schatten van gezondheidsrisico's van blootstelling aan chemische stoffen voor de mens worden kort beschreven. Standaardtoxiciteitsonderzoek en onderzoek naar het mechanisme waarop de toxische werking van een stof is gebaseerd, dienen gelijke tred te houden. Bij de extrapolatie van toxiciteitsgegevens van dier naar mens moet niet alleen het verschil in lichaamsgrootte worden overbrugd, maar dient ook rekening te worden gehouden met verschillen binnen een diersoort en tussen een diersoort en de mens, en met proefomstandigheden, waarnemingsfouten en gelijktijdige expositie aan meerdere stoffen.*

*De onzekerheden eigen aan extrapolatie worden ondervangen door het gebruik van (arbitraire) veiligheidsfactoren, waarvan de grootte wordt vastgesteld door ervaren, ter zake kundige toxicologen. De wijze waarop een advieswaarde (blootstellingsniveau dat voor de mens wordt geadviseerd) tot stand komt, dient in voldoende detail openbaar te worden gemaakt: een kwetsbare opstelling van de toxicoloog komt zowel de volksgezondheid als de toxicologie ten goede.*

*Trefwoorden: gezondheidsrisico's, blootstellingsniveau, veiligheidsfactoren*

## INLEIDING

Toxiciteit is het vermogen van een stof om in een levend organisme een schadelijk effect te doen ontstaan. Het is een intrinsieke eigenschap van de stof die alleen tot uiting kan komen wanneer de stof in contact komt met een levend organisme. Wordt elk contact met de stof vermeden dan is er geen gezondheidsrisico. Is dat contact er wel dan is de omvang van het risico ondermeer afhankelijk van de toegevoerde dosis of blootstellingsconcentratie, de blootstellingsduur en de blootstellingsroute.

Toxiciteitsonderzoek met proefdieren wordt ondermeer uitgevoerd om een antwoord te krijgen op één of meer van de volgende vragen:

1. Wat is de aard van het schadelijk effect (kwalitatief aspect)?
2. Bij welke dosis of concentratie treedt het schadelijke effect op (kwantitatief aspect)?
3. Hoe komt het schadelijk effect tot stand (werkingsmechanisme)?

In verreweg de meeste gevallen geeft standaardtoxiciteitsonderzoek, ook wanneer het adequaat van opzet en uitvoering is, slechts antwoord op de eerste twee vragen. Dergelijk onderzoek is dan ook toegespitst op het leveren van informatie over het schadelijke effect van een stof als functie van dosis, tijd en toedieningsweg. De op deze wijze verkregen kwalitatieve en kwantitatieve informatie is van groot belang als basis voor de evaluatie van het risico dat mensen lopen die met een bepaalde stof in aanraking komen (Hart en Fishbein 1985). Om te corrigeren voor de onzekerheden die extrapoleren van toxiciteitsgegevens van dier naar mens met zich meebrengt (bijvoorbeeld verschillen in gevoeligheid voor de stof tussen proefdier en mens), worden (arbitraire) veiligheidsfactoren ingevoerd die niet zelden 100 of meer bedragen. Naarmate er meer informatie over de toxiciteit van een stof ter beschikking staat, met name bij de mens, kan de veiligheidsfactor kleiner worden en wordt de risico-evaluatie betrouwbaarder.

Een antwoord op de vraag hoe een toxisch effect tot stand komt (kennis over het werkingsmechanisme) kan een eerste bijdrage zijn aan het verminderen van de onzekerheden bij extrapolatie. Is de informatie over de biologische activiteit van een stof afkomstig van onderzoek met cel- en weefselkweeksystemen, dan dient bij gebruik ervan voor extrapolatiedoeleinden niet veronachtzaamd te worden, dat de lotgevallen van een stof in het intacte dier of de intacte mens anders kunnen zijn tengevolge van moduleerende factoren zoals dieet, geslacht, leeftijd, hormoonbalans, enzovoort (Hart en Fishbein 1985). Kwaliteit en relevantie van beschikbare gegevens dienen steeds in het oog te worden gehouden bij gebruik voor risico-evaluatie.

## STANDAARDTOXICITEITSONDERZOEK

In de afgelopen 25 jaar is een scala van standaardtoxiciteitsproeven ontwikkeld, waarmee inmiddels ruime ervaring is opgedaan, dat wil zeggen waarvan de mogelijkheden en beperkingen redelijk bekend zijn. Richtlijnen en gedetailleerde protocollen voor dit soort proeven zijn opgesteld door nationale overheidsinstanties en internationale organisaties zoals de Wereld Gezondheidsorganisatie (WGO 1978), de Europese Gemeenschappen (EG 1984) en de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO 1981). Richtlijnen en protocollen worden aangepast wanneer nieuwe inzichten doorbreken en voldoende zijn uitgekristalliseerd; nieuwe toetsen worden geïntroduceerd.

Het bestaan van nationale en internationale richtlijnen en het op gang zijn van het proces van aanpassing en vernieuwing kunnen gezien worden als belangrijke verworven-

venheden, die bepaalde garanties bieden voor kwaliteit en relevantie van toxiciteitsgegevens.

## ONDERZOEK NAAR WERKINGSMECHANISME

Naast het protocoltoxiciteitsonderzoek gericht op vaststelling van de aard van het effect en de dosis-effect relatie, wordt toxicokinetisch en toxicodynamisch onderzoek uitgevoerd. Dit onderzoek naar de lotgevallen van een stof, alsmede onderzoek naar het werkingsmechanisme op moleculair niveau, wordt vooral gedaan als aanvulling op het protocoltoxicologisch onderzoek (Kroes en Feron 1984). Het kan verschillen of overeenkomsten in reactie op een stof tussen diersoorten of tussen een diersoort en de mens opsporen en verklaren. Studies naar werkingsmechanisme dienen dan ook meer aandacht te krijgen. Wel moet het geven van strakke richtlijnen, of nog erger, starre protocollen voor dit type onderzoek worden vermeden omdat deze onverenigbaar zijn met zinvol toxicokinetisch en metabool onderzoek. Gepropageerd dient te worden een stap-voor-stap benadering die liefst gelijke tred houdt met het effect-gerichte onderzoek en die stofs specifieke paden bewandelt (Voedingsraad 1984). Informatie over zowel het schadelijk effect en de dosis-effect relatie als over de toxicokinetiek en het werkingsmechanisme bieden de best mogelijke mogelijkheden voor een betrouwbare 'vertaling' van gegevens van dier naar mens.

## EXTRAPOLATIE VAN DIER NAAR MENS

Extrapolatie betreft het overbruggen van verschillen tussen proefdier en mens. Derhalve krijgen de verschillen de meeste aandacht waardoor de indruk zou kunnen ontstaan dat de proefdiergegevens van weinig betekenis zijn. Dit is onjuist, omdat de resultaten van de dierproef een deel van het fundament en vaak zelfs het hele of nagenoeg het hele fundament vormen, waarop de schatting van het gezondheidsrisico voor de mens is gebouwd.

Dat de biologische overeenkomsten de verschillen tussen (zoog)dieren en mensen verre overstemmen, is uitgangspunt en ook de rechtvaardiging van het doen van dierexperimenten ten behoeve van de gezondheid van de mens. Weliswaar heeft de praktijk geleerd dat kleine verschillen tussen diersoorten kunnen leiden tot grote verschillen in schadelijke werking, maar dergelijke uitzonderingen doen niets af aan de geldigheid van de regel.

## TOXICITEITSGEGEVENS BIJ DE MENS

Gegevens over de schadelijke werking van een stof bij de mens kunnen afkomstig zijn van epidemiologisch onderzoek, vergiftigingsgevallen en onderzoek bij vrijwilligers. Vaak zullen humane gegevens en diergegevens elkaar kunnen aanvullen of zullen de humane gegevens manen tot terughoudendheid bij het gebruik van diergegevens. Behalve bij onderzoek met vrijwilligers ontbreken veelal betrouwbare gegevens over de concentraties van de stof waaraan mensen werden blootgesteld; bovendien kan vaak niet worden uitgesloten dat ook substantiële expositie aan een andere dan de betrokken stof heeft plaats gevonden. Onderzoek met vrijwilligers is slechts in een beperkt aantal gevallen mogelijk of haalbaar. In geval van een nieuw te introduceren stof zijn er überhaupt geen gegevens bij de mens bekend. Wanneer echter humane toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn, dienen deze op hun bruikbaarheid voor extrapolatiedoeleinden te worden beoordeeld, en indien bruikbaar moeten ze bij de risicoschatting worden betrokken.

## KWALITEIT EN RELEVANTIE VAN TOXICITEITSGEGEVENS

Alvorens de beschikbare toxiciteitsgegevens bij proefdieren te gebruiken voor extrapolatie naar de situatie bij de mens, worden eerst de kwaliteit en de relevantie van de gegevens beoordeeld. Zijn opzet en uitvoering van de proeven adequaat? Zijn de juiste parameters gehanteerd? Zijn de conclusies juist? Is er tijdens de uitvoering van de proef kwaliteitscontrole geweest? Hebben zich tijdens de proef moeilijkheden voorgedaan die de resultaten hebben kunnen beïnvloeden? Hoe relevant is de toedieningsweg, de proefduur en de gebruikte diersoort? Kortom, er dienen antwoorden te zijn op de vragen, hoe uitgebreid, hoe goed, hoe relevant zijn de diergegevens.

Bij voorkeur wordt een dergelijke evaluatie uitgevoerd door ervaren toxicologen, die geleerd hebben tussen de regels te lezen.

## DE AARD VAN DE SCHADELIJKE WERKING

De schadelijke werking van een stof kan zich manifesteren in velerlei effecten. In een recent advies van de Gezondheidsraad (1985) worden verschillende soorten effecten die een stof teweeg kan brengen, besproken. Onderscheiden worden fysiologische, immunologische, carcinogene of mutagene, en pathologische niet-genotoxische effecten. Hier beperken we ons tot die nadelige effecten waarvan wordt aangenomen dat er voor stoffen die dergelijke effecten induceren een expositieniveau bestaat waarbij de effecten niet meer optreden.

Wanneer de aard van de nadelige effecten bekend is, dient te worden vastgesteld (als er inderdaad meerdere effecten zijn) welk effect het meest karakteristiek is voor de toxische werking van de stof. Is de stof bijvoorbeeld in de eerste plaats nefrotoxisch, hepatotoxisch, neurotoxisch, embryotoxisch, of teratogeen? Voor extrapolatie naar de mens zal vaak het gevoeligste criterium worden gekozen, dat wil zeggen de keuze zal meestal vallen op het nadelig effect dat het 'laagst-waargenomen-nadelig-effect-niveau' bepaalt.

Duidelijk is dat voor het aanduiden van de aard van de schadelijke werking de resultaten van toxiciteitsexperimenten zorgvuldig moeten worden bestudeerd en gewogen, dat de toxicologische betekenis van effecten moet worden geschat, en dat keuzes moeten worden gemaakt ten aanzien van het effect waarop de kwantitatieve extrapolatie moet worden gebaseerd. Hiervoor zijn nodig expertise en ervaring.

## HET 'GEEN-NADELIG-EFFECT-NIVEAU'

Naast kennis over de aard van de schadelijke werking van de stof is het belangrijk te weten bij welke doses of concentraties de nadelige effecten optreden. Voor kwantitatieve extrapolatie naar de mens is het nog belangrijker te weten wat de hoogste dosis of concentratie is waarbij het nadelig effect niet meer wordt waargenomen: dit blootstellingsniveau wordt aangeduid als het 'geen-nadelig-effect-niveau' (GNEN) (Gezondheidsraad 1985).

Aan het GNEN kleven een aantal onzekerheden. Allereerst wordt bij het vaststellen van het GNEN – terecht – niet geïnterpoleerd tussen de hoogste dosis zonder effect en de laagste dosis met een effect. Vooral bij een grote stap tussen de onderzochte doses zou het 'echte' GNEN aanzienlijk hoger kunnen zijn. Voorts zou bij gebruik van een andere dosesreeks het GNEN ook anders zijn geweest. Bovendien kan een nadelig effect niet zijn onderkend, omdat de bijbehorende parameter buiten beschouwing bleef. Was de parameter wel toegepast dan had dit tot een

een lager GNEN kunnen leiden. Uit dit alles blijkt dat het bepalen van het GNEN gepaard gaat met onzekerheden.

## KWANTITATIEVE ASPECTEN

Uitvoerige beschouwingen over de verschillende aspecten die een rol spelen bij de kwantitatieve extrapolatie van toxiciteitsgegevens van proefdier naar mens zijn te vinden in een tweetal recente publikaties (Clayson e.a. 1985; Gezondheidsraad 1985). Hier wordt volstaan met een beknopte samenvatting van de belangrijkste punten.

In het algemeen wordt het GNEN uit de dierproef gebruikt als uitgangspunt voor de extrapolatie. De kwantitatieve extrapolatie omvat twee stappen: een eerste stap om het verschil in lichaamsgrootte tussen proefdier en mens te overbruggen, en een tweede stap om te compenseren voor onzekerheden waarmee toxiciteitsgegevens zijn behept en voor verschillen in gevoeligheid voor een stof binnen en tussen diersoorten (inclusief de mens).

Het overbruggen van het verschil in lichaamsgrootte kan op verschillende manieren gebeuren:

1. Op basis van het lichaamsgewicht, bijvoorbeeld door de dosis uit te drukken in mg stof per kg lichaamsgewicht per dag. Hierbij is uiteraard het uitgangspunt dat het lichaamsgewicht een goede relatieve maat is voor de factoren die de (niet-soortspecifieke) toxiciteit van een stof bepalen.

2. Op basis van de calorische behoefte, bijvoorbeeld door de dosis uit te drukken in mg stof per joule per dag, of in mg stof per kg lichaamsgewicht tot de macht 0,75 per dag. De methode is gebaseerd op de theorie dat de verwerking van stoffen (detoxicificatie, bioactivering en excretie) gerelateerd is aan de grootte van de voedselconsumptie of de calorische behoefte (energiestofwisseling) met de daaraan van nature gekoppelde belasting meta xenobiotica. Het is bekend dat voor verschillende soorten zoogdieren de calorische behoefte varieert met het lichaamsgewicht tot de macht 0,75. Vandaar dat voor extrapolatie op basis van calorische behoefte (of voedselconsumptie of energiestofwisseling) de dosis kan worden uitgedrukt in mg stof per kg lichaamsgewicht tot de macht 0,75 per dag.

3. Op basis van het lichaamsoppervlak, bijvoorbeeld door de dosis uit te drukken in mg stof per m<sup>2</sup> oppervlak per dag, of in mg stof per kg lichaamsgewicht tot de macht 0,67 per dag. Deze methode sluit nauw aan bij de methode gebaseerd op de calorische behoefte. Reeds lang is bekend dat de voedselconsumptie bij warmbloedige dieren vooral afhankelijk is van het lichaamsoppervlak; ook is bekend dat voor verschillende soorten zoogdieren het lichaamsoppervlak varieert ongeveer met het lichaamsgewicht tot de macht 0,67. Vandaar het uitdrukken van de dosis in mg per kg lichaamsgewicht tot de macht 0,67 per dag.

Bij alle drie de methoden wordt uiteindelijk als basis het lichaamsgewicht gebruikt, maar verheven tot de macht 1, 0,75 en 0,67, respectievelijk voor methode één, twee en drie. Het behoeft derhalve geen betoog dat de methode van extrapoleren een aanzienlijke invloed kan hebben op de hoogte van het voor de lichaamsgrootte gecorrigeerde GNEN. Hoe groter het verschil in lichaamsgewicht tussen proefdier en mens, hoe groter de invloed van de gekozen extrapolatiemethode op het gecorrigeerde GNEN. Zo komt bijvoorbeeld voor een rat van 250 g en een mens van 65 kg extrapoleren op basis van lichaamsgewicht op een 4 maal hogere dosis uit voor de mens dan extrapoleren op basis van calorische behoefte, en op een 6,5 maal hogere dosis dan op basis van lichaamsoppervlak. Voor een muis van 25 g en een mens van 65 kg bedragen deze factoren zelfs respectievelijk 7,1 en 14,1 (Gezondheidsraad 1985).

Het kiezen tussen de verschillende methoden van extrapoleren wordt bemoeilijkt door gebrek aan bruikbare experi-

mentele gegevens; er is grote behoefte aan onderzoek op dit gebied. In de praktijk worden alle drie de methoden toegepast. De methode gebaseerd op het lichaamsgewicht is de meest gangbare voor het evalueren van orale toxiciteitsgegevens van voedseladditieven en voedselcontaminanten. De methode op basis van calorische behoefte wordt impliciet gebruikt bij de momenteel vrijwel algemeen toegepaste methode van extrapoleren van inhalatietoxiciteitsgegevens die uitgaat van de veronderstelling dat bijvoorbeeld 10 ppm van een stof in de inademiingslucht van een rat en 10 ppm van dezelfde stof in de inademiingslucht van de mens toxicologisch gelijkwaardig zijn. Rat en mens ademen naar rato van hun zuurstofbehoefte en derhalve ook naar rato van hun calorische behoefte, en worden dus automatisch naar rato van deze behoefte geëxponeerd aan stoffen in de inademiingslucht. Omrekening is niet nodig; het GNEN bij de rat (bijvoorbeeld 10 ppm) wordt verondersteld ook het 'GNEN' voor de mens (dus ook 10 ppm) te zijn.

De methode gebaseerd op lichaamsoppervlak wordt vooral gebruikt voor het berekenen van de dosis voor de mens van bepaalde geneesmiddelen; verder wordt de methode sinds enkele jaren vrij algemeen toegepast door de 'Environmental Protection Agency' in de Verenigde Staten (Withey 1985).

## VEILIGHEIDSFACTOREN

Deze worden toegepast in de tweede stap van de extrapolatie om voldoende 'zekerheid' te krijgen dat het blootstellingsniveau dat voor de mens wordt geadviseerd (de advieswaarde) niet leidt tot nadelige effecten voor de gezondheid van de mens. De veiligheidsfactor dient ter ondervanging van variaties in gevoeligheid voor een stof binnen een diersoort en tussen diersoorten, en van onzekerheden in uitkomsten en interpretatie van toxiciteitsgegevens.

Voorbeelden van variaties en onzekerheden zijn (Gezondheidsraad 1985):

– *Interspeciesvariatie*: De proefdiersoort of de mens kan voor de stof toevallig vrij gevoelig of juist vrij ongevoelig zijn.

– *Intraspeciesvariatie*: Deze is naar alle waarschijnlijkheid veel groter bij menselijke populatie dan bij de gebruikte proefdiersoort. Bij een proef wordt immers een groep proefdieren gebruikt die genetisch vrij uniform is, en die wordt gehouden onder beschermde en vrijwel gelijke omstandigheden. De menselijke populatie is genetisch heterogeen en is onderhevig aan zeer uiteenlopende en wisselende leefomstandigheden. Er moet dus in feite worden geëxtrapoleerd van een kleine, genetisch homogene, onder gelijksoortige omstandigheden levende groep proefdieren naar een omvangrijke, heterogene en onder zeer wisselende omstandigheden levende menselijke populatie.

– *'Milieu'-invloed*: Hiermee wordt bedoeld dat de omstandigheden waaronder een dierproef wordt uitgevoerd bijvoorbeeld in het ene of in het andere laboratorium, of op het ene of het andere moment, kunnen wisselen (bijvoorbeeld huisvestingscondities, type voer). Deze 'milieu'-factoren kunnen invloed hebben gehad op het gevonden GNEN.

– *Waarnemingsfouten*: Hieronder vallen fouten ten gevolge van het missen van een nadelig effect doordat het bijbehorende criterium niet in het onderzoek werd betrokken. Ook dit soort onzekerheden kan het GNEN beïnvloeden.

– *Manier van overbruggen van het verschil in lichaamsgrootte tussen proefdier en mens*: Al eerder werd vermeld dat de wijze van corrigeren voor dit verschil van grote invloed kan zijn op de dosis voor de mens die correspondeert met het GNEN bij het proefdier. Als derhalve een

bepaalde methode van extrapoleren toxicologisch correcter blijkt te zijn dan een andere methode, kan dit in rekening worden gebracht bij het vaststellen van de grootte van de veiligheidsfactor.

– *Gelijktijdig blootstellen aan meerdere stoffen*: Hoe de gezamenlijke toxiciteit van het groot aantal stoffen waaraan de mens wordt blootgesteld, moet worden verdisconteerd in de vaststelling van advieswaarden voor afzonderlijke stoffen is onduidelijk. Momenteel wordt er vanuit gegaan dat deze onzekerheid wordt ondervangen door het toepassen van (ruime) veiligheidsfactoren. Bruikbare experimentele gegevens zijn nauwelijks voor handen. Verder onderzoek is dringend gewenst, waarbij prioriteiten zijn: interacties van luchtverontreinigende stoffen en gecombineerde blootstelling aan stoffen met verwante werking zoals die vooral op de werkplek kunnen voorkomen (Gezondheidsraad 1985).

*De grootte van de veiligheidsfactor* is arbitrair en kan sterk variëren, bijvoorbeeld van 2 tot 100 of meer. Een veiligheidsfactor van 100 is veel gebruikt en wordt nog steeds toegepast voor het vaststellen van 'Acceptable Daily Intakes' (ADI's) gebaseerd op orale toxiciteitsproeven en extrapolatie via het lichaamsgewicht. De praktijk heeft de bruikbaarheid van deze factor in de 'voedingstoxicologie' bewezen.

Bij extrapoleren naar de arbeidssituatie kan de veiligheidsfactor in het algemeen kleiner zijn dan bij extrapoleren naar de hele bevolking. Dit kan ondermeer, omdat de variatie binnen een groep blootgestelde werkers kleiner is dan die voor de hele bevolking.

In het Advies inzake Uitgangspunten voor Normstelling (Gezondheidsraad 1985) wordt bediscussieerd dat bij gebruik van extrapolatie op basis van calorische behoefte, volstaan zou kunnen worden met een veiligheidsfactor van 30. Dit laat onverlet dat de grootte van de veiligheidsfactor arbitrair is en dient te worden vastgesteld door ter zake kundige toxicologen na bestudering van alle beschikbare toxiciteitsgegevens en na zorgvuldige afweging van ondermeer alle hiervoor genoemde aspecten die in de veiligheidsfactor moeten zijn verdisconteerd.

Relevante vragen met betrekking tot de dierproeven zijn bij deze beoordeling en afweging: Hoe volledig is het pakket uitgevoerde dierproeven en wat is de kwaliteit ervan? Is er één diersoort of zijn er meerdere diersoorten bij het onderzoek betrokken? Hoe relevant is de toedieningsweg? Zijn de toxicokinetiek en het metabolisme van de stof bij de gebruikte diersoort gelijk aan die bij de mens, en hoe uitvoerig was dit onderzoek? Met betrekking tot de mens zijn van belang vragen als: Zijn er humane toxiciteitsgegevens? Zijn er risicogroepen aan te wijzen? Zijn er aanwijzingen dat rekening moet worden gehouden met gelijktijdige blootstelling aan stoffen met verwante werking?

In het algemeen kan gesteld worden dat hoe meer relevante informatie van goede kwaliteit beschikbaar is des te kleiner kan de veiligheidsfactor zijn en des te realistischer en betrouwbaarder kan de advieswaarde voor een aanvaardbaar blootstellingsniveau van de mens zijn. Juist omdat het vaststellen van de grootte van de veiligheidsfactor een zaak is van 'wikken en wegen', en ook onafhankelijke deskundigen opererend op persoonlijke titel een maatschappelijke achtergrond hebben (Kolk 1986), is het noodzakelijk de wijze waarop een advieswaarde is afgeleid en de overwegingen die hebben gegolden bij het vaststellen van de veiligheidsfactor, openbaar te maken.

Illustratieve voorbeelden van de manier waarop dit in de praktijk gebeurt, zijn ondermeer te vinden in de meer recente (openbare) rapporten van de Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie, en in de eveneens openbare zogeheten Criteriadocumenten en

Basisdocumenten die worden opgesteld door of onder auspiciën van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven. Ook de binnenkort door de Wereldgezondheidsorganisatie te publiceren 'Air Quality Guidelines' bevatten voorbeelden.

Het feit, dat genoemde rapporten en documenten openbaar zijn, betekent dat per stof publiekelijk bekend is op welke gegevens een advieswaarde is gebaseerd en welke overwegingen zijn gemaakt bij het vaststellen van de veiligheidsfactor. Dit is een verheugende constatering, ofschoon nog te vaak de argumentatie te summier is om werkelijk inzicht te verschaffen in het proces van 'wikken en wegen'.

## KWETSBARE OPSTELLING VAN DE TOXICOLOOG

In een inleiding over het meten van risico's stelt Kates (1981): 'This is the dilemma. As scientists, we should delay until we know much more. As responsible citizens, we appreciate the need to act, whether we advise industry, government, or public interest groups'.

De toxicoloog-onderzoeker bevindt zich inderdaad vaak in deze situatie, die echter niet als een dilemma zou moeten worden ervaren. Uiteraard wil de toxicoloog graag beschikken over meer en betere informatie inzake de toxiciteit van een stof, en uiteraard dient hij te streven naar verbreding en verdieping van zijn vakkennis onder meer door het doen van explorerend en funderend onderzoek, maar tegelijkertijd dient hij zijn expertise en ervaring te gebruiken om op basis van beschikbare toxiciteitsgegevens desgevraagd adviezen ter verstrekken, of zoals Berg (1981) het uitdrukt: '. . . to provide decision-makers and the public with scientifically most accurate estimates . . .'. Bij dit laatste zijn duidelijkheid en openheid sleutelwoorden. Met een kwetsbare opstelling van de toxicoloog zal zowel de toxicologie als de volksgezondheid zijn gediend. Immers ook de toxicoloog dient er als wetenschapper en als burger van doordrongen te zijn dat het nemen van risico's de drijfkracht is van vooruitgang (Struyker Boudier e.a. 1985)!

## CONCLUSIES

- Standaardtoxiciteitsproeven bij proefdieren zijn onontbeerlijk voor een betrouwbare evaluatie van het gezondheidsrisico van een stof voor de mens.
- Gegevens over toxicokinetiek, metabolisme en werkingsmechanisme van een stof vergroten het inzicht in de betrouwbaarheid van de risico-evaluatie.
- Bij extrapolatie van toxiciteitsgegevens van dier naar mens is een veiligheidsfactor nodig ter ondervanging van onvolkomenheden in de toxiciteitsgegevens, onbekende verschillen tussen proefdier en mens, en mogelijke additionele toxiciteit tengevolge van gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen.
- De grootte van de veiligheidsfactor is arbitrair en dient te worden vastgesteld door ervaren, ter zake kundige toxicologen.
- Hoe meer relevante informatie van goede kwaliteit over een stof beschikbaar is des te realistischer en betrouwbaarder is de schatting van het voor de mens hoogste nog aanvaardbare blootstellingsniveau.
- De wijze waarop een advieswaarde is afgeleid en de gedachtegang die is gevolgd, dienen in voldoende detail openbaar te worden gemaakt.
- Met een kwetsbare opstelling van de toxicoloog bij risico-evaluatie is zowel de toxicologie als de volksgezondheid gediend.

## NASCHRIFT

Deze publicatie is gebaseerd op een voordracht gehouden tijdens het symposium 'Risico's Schatten' dat georganiseerd werd door de Gezondheidsraad (dr. W. F. Passchier en drs. A. E. M. de Hollander), dat werd voorgezeten door dr. L. Ginjaar en dat plaatsvond in Delft op 6 maart 1986.

Een deel van deze publicatie, in het bijzonder passages betreffende kwantitatieve extrapolatie, steunt in belangrijke mate op een recent Advies van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 1985) dat werd uitgebracht door een commissie onder voorzitterschap van prof. dr. H. van Genderen (secretaris: dr. M. Arlman-Hoeke).

Met dank aan dr. A. P. de Groot en prof. dr. ir. R. J. J. Hermus voor hun waardevol commentaar op het manuscript, en mevrouw Nora Polter voor het typewerk.

## SUMMARY

Strengths and limitations of toxicity studies in experimental animals aiming at evaluating health risks to humans of exposure to chemicals are briefly described.

Standard toxicity studies and studies of the working mechanism of toxicants should keep pace with each other. In extrapolating toxicity data from animals to man not only the difference in body size has to be bridged, but species specific differences, intraspecies variability, experimental conditions, observation errors and simultaneous exposure to several compounds have to be taken into account as well.

Uncertainties inherent to extrapolation are obviated by the application of (arbitrary) safety factors, the size of which is established by experienced, skilful toxicologists. The way in which a recommended value (exposure level recommended for man) is established should be published in sufficient detail: a vulnerable attitude of the toxicologist will be beneficial to public health and to toxicology as well.

## LITERATUUR

- Berg, C. G., The risk of measuring risk. In: Measurement of risk, edited by C. G. Berg & H. D. Maillie. Plenum Press, New York en Londen 1981 pp. 3-8
- Clayson, D. B., D. Krewski & I. Munro. Toxicological risk assessment. Vol. 1. Biological and Statistical Criteria. CRC Press, Boca Raton 1985
- EG, Commission Directive of 25 april 1984 adapting to technical progress for the sixth time. Council Directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances (84/449/EEC). Part B, Methods for the determination of toxicity. Off. J. Eur. Commun. (1984) L251, 94-143
- Gezondheidsraad, Advies inzake uitgangspunten voor normstelling: de inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen, rapport 1985/31. Gezondheidsraad, 's-Gravenhage 1985.
- Hart, R. W. & L. Fishbein, Interspecies extrapolation of drug and genetic toxicity data. In: Clayton e.a. 1985, pp. 3-40
- Kates, W. K., Introduction to session I. In: Measurement of risk, edited by C. G. Berg & H. D. Maillie. Plenum Press, New York en Londen 1981 pp. 11-12
- Kolk, J. J., Risicoschatting van chemische stoffen voor de mens. Symposium 'Risico's Schatten', 6 maart 1986. Gezondheidsraad, Den Haag 1986
- Kroes, R. & V. J. Feron, General toxicity testing: sense and non-sense, science and policy. Fund. Appl. Toxicol. 4 (1984) 298-308
- OESO, Organization for Economic Cooperation and Development guidelines for testing of chemicals, Section 4, Health Effects. OECD, Parijs 1981
- Struyker Boudier, H., K. Heilman & J. Urquhart., Risico's meten, Anthos Uitgeverij in den Toren, Baarn 1985
- Voedingsraad, Advies voedseladditieven en -verontreinigingen. Technologische en toxicologische richtlijnen. Voedingsraad, 's-Gravenhage 1984
- WGO, Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals. Part I, Environmental Health Criteria 6, World Health Organisation, Genève 1978
- Withey, J. R., Pharmacokinetic differences between species. In: Clayton e.a. 1985, pp. 41-52

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. V. J. Feron, afdeling Biologische Toxicologie, Instituut CIVO Toxicologie en Voeding TNO, Postbus 360, 3700 AJ Zeist, tel. 03404-52244.

Ontvangen 4 juli 1986, geaccepteerd 8 oktober 1986

