

# Humane Risicobeoordeling *in zicht*



EEN INVENTARISATIE VAN DE MOGELIJKHEDEN VOOR HET  
OPTIMALISEREN VAN HET GEBRUIK VAN HUMANE DATA BIJ DE  
RISICOBEOORDELING VAN CHEMISCHE STOFFEN IN DE VOEDING

Ir. Jorien Karman  
Dr. ir. Anouk Geelen  
Dr. Gerrit Alink  
Prof. dr. ir. Pieter van 't Veer

# Humane risicobeoordeling *in zicht*

Een inventarisatie van de mogelijkheden voor het optimaliseren van het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding

Ir. Jorien Karman<sup>1</sup>

Dr. Anouk Geelen<sup>1</sup>

Dr. Gerrit Alink<sup>2</sup>

Prof. Pieter van 't Veer<sup>1</sup>

Juni 2009

<sup>1</sup>Afdeling Humane Voeding en <sup>2</sup>leerstoelgroep Toxicologie

Wageningen Universiteit

## Inhoudsopgave

---

<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>Summary</b>	<b>7</b>
<b>1. Introductie</b>	<b>8</b>
1.1 Achtergrond	8
1.2 Advieswaarden	9
1.3 Humane data in de risicobeoordeling	10
1.4 Begrippenkader	11
1.5 Doelen en onderzoeksvragen	15
1.6 Methoden	15
1.7 Leeswijzer	16
<b>2. Visies op de huidige risicobeoordeling</b>	<b>17</b>
2.1 Inleiding	17
2.2 Visies op het toxicologische deel	17
2.3 Visies op het epidemiologische deel	19
2.3.1 Observationeel onderzoek	20
2.3.2 Interventiestudies	23
2.4 Conclusies	24
<b>3. Ontwikkelingen die bijdragen aan verbetering van de risicobeoordeling</b>	<b>25</b>
3.1 Inleiding	25
3.2 Ontwikkelingen in de toxicologie	25
3.3 Ontwikkelingen in de epidemiologie	27
3.4 Probabilistische risicobeoordeling	27
3.5 Conclusies	30

<b>4. Samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen</b>	<b>31</b>
4.1 Inleiding	31
4.2 Raakvlakken binnen de risicobeoordeling	31
4.2.1 Blootstellingsrange	32
4.2.2 Effectenrange	35
4.3 Samenwerking in zicht	37
4.3.1 Het belang van samenwerking	37
4.3.2 Vormen van samenwerking	38
4.4 Conclusies	40
<b>5. Slotbeschouwing</b>	<b>41</b>
5.1 Methoden	41
5.2 Conclusies en onderzoeksbehoeften	42
<b>Literatuur</b>	<b>45</b>
<b>Bijlagen</b>	<b>47</b>



## Voorwoord

---

Voor u ligt het rapport ‘Humane risicobeoordeling *in zicht*’; het resultaat van een programmeringsstudie naar de optimalisering van het risicobeoordelingsproces, uitgevoerd in opdracht van Bureau Risicobeoordeling van de Voedsel en Waren Autoriteit. Uitgangspunt was het evalueren van visies op het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding. Daarnaast was het de bedoeling op grond van deze programmeringsstudie inzicht te verkrijgen in het type onderzoek dat nodig is om humane data een duidelijkere plaats te geven in de risicobeoordeling. Vanuit het perspectief van toxicologen en epidemiologen, maar ook enkele voedingskundigen en modeldeskundigen, geeft dit rapport inzicht in het huidige proces van risicobeoordeling en mogelijke verbeterpunten in de samenwerking tussen toxicologie en epidemiologie en het gebruik van humane data - dit komt ook terug in de titel van dit rapport ‘Humane risicobeoordeling *in zicht*’. Het rapport geeft *inzicht* in de humane risicobeoordeling met als doelstelling dat dit sterker en breder gedragen *in zicht* kan komen. Wij willen met dit rapport duidelijk aangeven wat de leemtes zijn en hoe toxicologische en epidemiologische gegevens beter geïntegreerd kunnen worden in het risicobeoordelingsproces.

Onze dank gaat uit naar de experts die tijd hebben vrijgemaakt om hun medewerking te verlenen aan de interviews. Het waren prettige en interessante gesprekken die op zichzelf al leken bij te dragen aan een beter begrip tussen toxicologen en epidemiologen. Daarnaast bedanken wij Irene Keultjes en Gré Schurink-Heitkönig van de leerstoelgroep Toxicologie en Cornelia van Bree-Evers en Marjorie van Strien van de afdeling Humane Voeding voor het uittypen van de interviews.

Het schrijven van dit rapport was een mooie uitdaging en heeft in ieder geval toxicologie en epidemiologie binnen Wageningen Universiteit dichter bij elkaar gebracht. Door de gevoerde discussies is een goed beeld ontstaan van de verschillen tussen de twee disciplines en we zien dit als een mooi uitgangspunt voor verdere samenwerking.

## Samenvatting

---

Het doel van deze studie was het identificeren van visies op het huidige risicobeoordelingsproces, het optimaliseren van het gebruik van humane data en de samenwerking tussen toxicologie en epidemiologie. Gegevens zijn verkregen middels 23 semigestructureerde interviews.

In hoofdstuk 2 komen de visies van zowel toxicologen als epidemiologen op de huidige risicobeoordeling aan bod. In hoofdstuk 3 worden de nieuwe ontwikkelingen binnen toxicologie en epidemiologie weergegeven en de (potentiële) bijdrage ervan aan de verbetering van de risicobeoordeling. Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van de raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie binnen de risicobeoordeling en belicht het belang van samenwerking tussen de disciplines. Aansluitend volgt in hoofdstuk 5 een slotbeschouwing met conclusies en onderzoeksbehoeften.

De bronnen van onzekerheid van toxicologische onderzoeksmethoden, het gebruik van hoge doseringen voor het vaststellen van de 'No observed adverse effect level' en de extrapolatie van dier naar mens, zijn bekend en werden door de meeste experts onderschreven. Men hechtte veel waarde aan de nieuwe ontwikkelingen binnen de toxicologie die moeten bijdragen aan het centraal staan van de mens. Vanwege haar bronnen van onzekerheid, (te) lage en onzekere blootstelling, schiet de klassieke epidemiologie te kort voor de risicobeoordeling. Raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie zijn gecontroleerde interventiestudies, hiervoor zijn biomarkers van vroege effecten nodig. De ontwikkeling van biomarkers kan dan ook helpen een verbinding te leggen tussen de twee disciplines. Daarnaast werd aan de complementariteit van toxicologie en epidemiologie met betrekking tot de blootstellingsrange een belangrijke betekenis toegedicht. Er is zeker sprake van de wil tot het versterken van de risicobeoordeling door samenwerking. Vervolgonderzoek zou gericht moeten zijn op het aantonen van de meerwaarde van samenwerking. Deze dient vorm te krijgen door gebruik van biomarkers van blootstelling en intermediaire eindpunten en door resultaten uit beide invalshoeken systematisch en op vergelijkbare wijze te evalueren en te integreren.

## Summary

---

The aim of this study was to identify the views on the current process of risk assessment, on optimising the use of human data, and on collaboration between toxicologists and epidemiologists. Data are collected by 23 semi-structured interviews.

In chapter 2 of this report the views of toxicologists as well as epidemiologists on the current risk assessment process are given. In chapter 3 the recent developments in toxicology and epidemiology are described that could contribute to improvement of risk assessment. Chapter 4 gives an overview of topics on the interface between the disciplines and comments on the need for close cooperation. In chapter 5 concluding remarks and research needs are formulated.

The sources of uncertainty of toxicological research methods, the use of high dosage to derive the 'No observed adverse effect level' and the extrapolation from animal to human, are known. These have been endorsed by most interviewees. The traditional epidemiologic approach is not found suitable for risk assessment because of the sources of uncertainty, namely the low levels of exposure and insufficient quality of exposure assessment. The new developments within the field of toxicology with more focus on humans are judged important. Intervention studies are on the interface between toxicology and epidemiology, for this purpose biomarkers of early effects are needed. The development of biomarkers is therefore useful to establish a connection between both disciplines. Furthermore, interviewees recognized possibilities to assess supplementary parts of the exposure range by toxicology and epidemiology.

It appeared that there is a will to strengthen risk assessment by collaboration. Future research should focus on demonstration of excess value of this collaboration. This should be done by the use of biomarkers of exposure and early effects and by systematic evaluation and integration of results from both approaches.



## 1. Introductie

---

### 1.1 Achtergrond

Risicomangers en beleidsmakers hebben de taak om de gemeenschap tegen ongewenste gezondheidseffecten van blootstelling aan een verscheidenheid van chemische stoffen, o.a. in de voeding, te beschermen. Risicobeoordelaars evalueren de beschikbare en relevante wetenschappelijke informatie over de toxiciteit van een stof, vatten deze samen en rapporteren aan de risicomangers en beleidsmakers. De meest betrouwbare risicoschatting voor de mens is gebaseerd op gegevens verkregen van een aan de chemische stof blootgestelde menselijke populatie. Echter, in veel gevallen zijn deze (epidemiologische) gegevens niet beschikbaar en wordt de veiligheidsbeoordeling van een chemische stof daarom gebaseerd op de resultaten van dierexperimenteel toxicologisch onderzoek.

Alle chemische stoffen zijn potentieel toxisch, maar er is voor elke stof een maximum blootstelling waaronder geen schadelijk gezondheidseffect te verwachten is, de zogenaamde gezondheidkundige grenswaarde. Deze grenswaarde houdt rekening met de totale blootstelling en is gebaseerd op de hoeveelheid van een stof waarvan mag worden aangenomen dat die een leven lang veilig dagelijks kan worden ingenomen [1]. Echter, bij overschrijding van een grenswaarde is het niet altijd duidelijk of, wanneer en welke schadelijke effecten zullen optreden bij de mens. Dit is vooral het geval bij stoffen waarbij de 'Margin of Exposure' (MOE), de marge tussen werkelijke blootstelling en de gezondheidkundige grenswaarde, klein is. Bovendien is vaak weinig bekend over verschillen in effecten tussen bevolkingsgroepen en tijdens bepaalde levensfasen.

Het is van belang na te gaan hoe samenwerking tussen toxicologie en epidemiologie kan worden bevorderd, zodat humane data, daar waar nodig, in de toekomst optimaal gebruikt kunnen worden bij de risicobeoordeling van stoffen in de voeding.

## 1.2 Advieswaarden

Bij de risicobeoordeling wordt onderscheid gemaakt tussen vermijdbare en niet-vermijdbare stoffen, acuut en chronisch toxische stoffen en carcinogene en niet-carcinogene stoffen. Voor deze stofcategorieën worden verschillende gezondheidskundige advieswaarden gehanteerd bij het vergelijken met de blootstellingen. De verschillende advieswaarden worden hieronder kort uitgelegd.

De ‘Acceptable Daily Intake’ (ADI) wordt gebruikt in het geval van vermijdbare stoffen zoals additieven en bestrijdingsmiddelen en de ‘Tolerable Daily Intake’ (TDI) in het geval van niet-vermijdbare stoffen zoals milieucontaminanten. Deze advieswaarden waaronder de inname aanvaardbaar geacht wordt, zijn gebaseerd op een ‘No Observed Adverse Effect Level’ (NOAEL). Indien er geen bruikbare humane data beschikbaar zijn, wordt deze advieswaarde vastgesteld op basis van dierexperimenten. Voor het vaststellen van de ADI/TDI wordt in dat geval de NOAEL gedeeld door onzekerheidsfactoren om te corrigeren voor mogelijke verschillen in gevoeligheid tussen proefdier en mens en voor verschillen in gevoeligheid tussen mensen onderling [2]. Echter de extrapolatie van proefdier naar mens vormt een grote bron van onzekerheid.

Vergelijkbaar met de ADI en de TDI, die drempelwaarden zijn voor chronische effecten, wordt sinds enkele jaren een ‘acute referentiedosis’ (ARfD) voor acuut toxische stoffen vastgelegd. De ARfD is de geraamde hoeveelheid van een chemische stof in een voedingsmiddel, die in korte tijd, meestal tijdens een maaltijd of in de loop van één dag, mag worden ingenomen zonder noemenswaardig gezondheidsrisico voor de consument [2]. Deze ARfD wordt op dezelfde manier vastgesteld als de ADI/TDI zij het voor een kortstondige blootstelling. Ook hier wordt een onzekerheidsfactor gebruikt voor de extrapolatie van de NOAEL naar de ARfD.

Het hanteren van de ADI/TDI en de ARfD werkt goed voor reguleerbare niet-genotoxische stoffen, zoals additieven en pesticiden. Voor niet of

moeilijk reguleerbare stoffen zoals natuurlijke toxinen, bepaalde contaminanten en genotoxische carcinogenen, werkt het concept niet goed of helemaal niet. Bij genotoxische carcinogenen kan in theorie één molecuul van de stof het DNA zodanig beschadigen dat het gevolg ongeremde celgroei is wat kan leiden tot tumorvorming. Met deze hypothese als uitgangspunt bestaat er voor dergelijke stoffen geen drempel waaronder geen enkel schadelijk effect te verwachten is en kan er geen ADI worden vastgesteld [3]. Er wordt dan een ‘virtually safe dose’ (VSD) vastgesteld, waarbij meestal geen onzekerheidsfactoren meer worden toegepast [4], tevens wordt voor naleving het ‘ALARA principe’ (As Low As Reasonably Achievable) gehanteerd. De VSD is de dosis van een chemische stof die bij dagelijkse inname levenslang leidt tot één extra geval van kanker in geval van één miljoen blootgestelde personen, het 1:1.000.000 levenslange additionele risico [5]. Het ALARA principe houdt in dat al het mogelijke gedaan wordt om het gehalte aan de toxische stof in producten waar nog geen maximumgehalte voor is vastgesteld te beperken [6]. Een andere belemmering bij de risicobeoordeling van stoffen doet zich voor wanneer de toxische stoffen deel uitmaken van een complex product. Een voedingsmiddel bevat vaak zowel positieve als negatieve componenten die beide moeten meewegen bij de risicobeoordeling van het product. Daarnaast worden producten gegeten in combinatie met andere producten binnen een voedingspatroon. Toxicologische evaluatie wordt hierdoor complex.

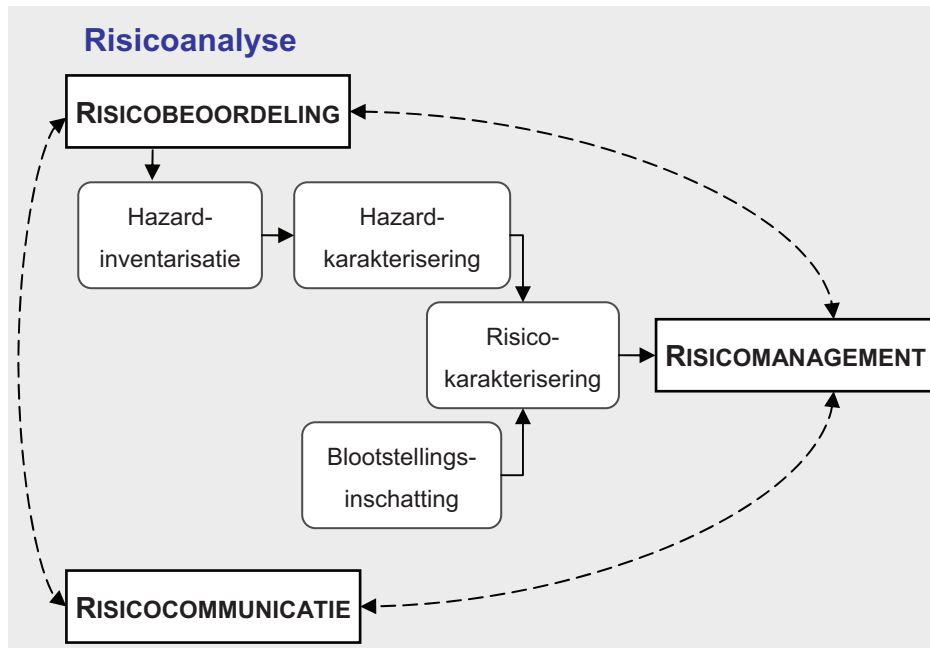
### **1.3 Humane data in de risicobeoordeling**

In deze paragraaf wordt ingegaan op het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling. Epidemiologisch onderzoek is gericht op het genereren van humane data die potentieel geschikt zijn voor het vaststellen van de relatie tussen blootstelling aan mogelijke schadelijke stoffen en gezondheidseffecten bij de mens (epi-based risk assessment, een onderdeel van de risicobeoordeling) [1]. Humane data zijn voornamelijk bruikbaar wanneer er een dosis-effect relatie uit af te leiden is. Vooral wanneer resultaten van afzonderlijke studies gecombineerd worden kan

een optimale schatting worden gemaakt van het effect. Daarnaast kunnen humane data gebruikt worden om de adequaatheid van bestaande advieswaarden die gebaseerd zijn op proefdieronderzoek te beoordelen. In tegenstelling tot proefdieronderzoek, waarbij vaak hoge doses worden gebruikt, kan epidemiologisch onderzoek gebruikt worden om gezondheidseffecten te evalueren bij blootstellingsniveaus en -patronen die voorkomen bij de mens. Een nadeel is dat bij werkelijke blootstellingsniveaus de dosis vaak laag is, wat leidt tot een klein risico op het optreden van negatieve gezondheidseffecten, waardoor het moeilijker is deze aan te tonen. Daarnaast kan er bij epidemiologisch onderzoek sprake zijn van onzekerheden in onder andere blootstellingsgegevens en gegevens over de gezondheidseffecten. Data uit gecontroleerde voedingsinterventies hebben vaak betrekking op korte termijn effecten en niet op mogelijke effecten op de gezondheid die ontstaan na langdurige blootstelling van inname via de voeding [3]. Vandaar dat beschikbare humane data veelal niet geschikt worden geacht om te gebruiken voor risicobeoordeling van gebruikelijke blootstelling en chronische effecten op de gezondheid.

#### 1.4 Begrippenkader

Volgens de definitie van de Codex, kent de risicoanalyse drie onderling verbonden componenten (figuur 1), namelijk risicobeoordeling, risicomangement en risicocommunicatie [7]. Dit proces biedt de mogelijkheid via een formele en gestructureerde benadering risico's te begrijpen en te verminderen. In dit rapport gaan we in op de risicobeoordeling; risicomangement en risicocommunicatie worden hier niet besproken. In de wet onafhankelijke risicobeoordeling wordt de risicobeoordeling beschreven als een wetenschappelijk gefundeerd proces, bestaande uit vier stappen te weten hazardinventarisatie, hazardkarakterisering, blootstellingsinschatting en risicokarakterisering [8].



Figuur 1 Kader van risicoanalyse

- *Hazardinventarisatie*: Het verzamelen, organiseren en evalueren van informatie over de range van bekende of potentiële gezondheidseffecten die geassocieerd zijn met bepaalde verontreinigingen of toevoegingen.
- *Hazardkarakterisering*: Kwalitatief of kwantitatief onderzoek naar de aard van negatieve effecten die geassocieerd zijn met biologische, chemische of fysische verontreinigingen of toevoegingen in voedsel. Tevens vindt een dosis-effect beoordeling plaats in deze stap.
- *Blootstellingsinschatting*: Kwalitatief of kwantitatief onderzoek naar de te verwachten inname en blootstellingsduur in een populatie.
- *Risikokarakterisering*: Het integreren van bovenstaande zaken om daarmee te komen tot een inschatting van de negatieve effecten die zich in een populatie zouden kunnen voordoen, inclusief de bijkomende onzekerheden.

Toxicologie: De toxicologie richt zich op de bestudering van de schadelijke effecten van stoffen op levende organismen, met als oogmerk de

risico's van blootstelling aan deze stoffen voor mens, dier en milieu te schatten en ongewenste effecten te minimaliseren. In dit rapport wordt de voedingstoxicologie bedoeld tenzij anders aangegeven.

De toxicologie heeft zich de volgende doelstellingen gesteld:

- Onderzoek naar toxische eigenschappen, werkingsmechanismen en toxicokinetiek van stoffen en relaties tussen structuur en werking
- Evaluatie van gezondheids- en milieurisico's van chemische stoffen (risk assessment)
- Adviseren van overheden, bedrijfsleven en consument

Toxicologisch onderzoek kan worden ingedeeld in effect gericht en mechanistisch onderzoek. Effect gericht toxicologisch onderzoek is het bestuderen van effecten als resultaat van blootstelling aan een bepaalde chemische stof. Mechanistisch onderzoek wordt uitgevoerd om de oorzaak en totstandkoming van de effecten te bestuderen. Daarbij kunnen globaal de volgende benadering worden onderscheiden:

- *In silico experimenten*, modellering en simulatie met behulp van computers.
- *In vitro studies*, modellen met bijvoorbeeld geïsoleerde cellen of weefsels waarbij voedingscomponenten of combinaties ervan worden getest om onderliggende mechanismen te achterhalen.
- *In vivo studies*, gecontroleerde experimenten met dieren of diermodellen (bijvoorbeeld een hoge bloeddruk), waarbij de dieren bepaalde (combinaties van) voedingsmiddelen of voedingscomponenten toegediend krijgen en waarbij het al dan niet optreden van bepaalde ziekten wordt bestudeerd.

Epidemiologie: De epidemiologie is het onderzoek naar de verdeling van ziekten en andere gezondheidskenmerken en de determinanten daarvan in menselijke populaties. In dit rapport wordt de voedingsepidemiologie bedoeld, tenzij anders aangegeven. Epidemiologisch onderzoek kan worden ingedeeld in experimenteel of observationeel onderzoek. Bij experimentele studies krijgt een groep geselecteerde gezonde dan wel zieke vrijwilligers een aangepast voedingspatroon, een bepaald voedings-

supplement of een specifiek voedingsproduct (interventiestudie). Om te onderzoeken wat hiervan het gezondheidseffect is, worden deze personen gedurende bepaalde tijd gevolgd en vergeleken met een controlegroep. Bij observationele studies worden personen met en zonder aandoening of ziekte, vergeleken wat betreft hun gebruikelijke voeding of productgebruik. Binnen observationele studies is onderscheid te maken tussen ecologisch onderzoek, dwarsdoorsnede onderzoek, patiënt-controle onderzoek en cohort onderzoek. Deze soorten onderzoek worden hieronder toegelicht in volgorde van toenemende bewijskracht.

- *Ecologische onderzoek:* hierbij worden eetpatronen van (bevolkings)-groepen van verscheidene landen of regio's met elkaar vergeleken en gekoppeld aan het vóórkomen van bepaalde aandoeningen of ziekten.
- *Dwarsdoorsnede onderzoek:* in een dwarsdoorsnede onderzoek worden blootstellingen en ziekten die gelijktijdig gemeten zijn met elkaar in verband gebracht.
- *Patiënt-controle onderzoek:* bij een patiënt-controle onderzoek worden patiënten en controlepersonen geselecteerd. Vervolgens wordt de blootstelling aan mogelijke risicofactoren gemeten. Dit onderzoek is retrospectief, wat inhoudt dat het is gericht op blootstellingen die hebben plaatsgevonden in het verleden en die de huidige gezondheid van de persoon beïnvloed zouden kunnen hebben.
- *Cohort onderzoek:* een prospectieve cohort studie gaat uit van een groep mensen ('cohort') die ziektevrij is. Het cohort wordt gedurende een bepaalde periode gevolgd om te zien wie de ziekte wel en niet ontwikkelt. Er wordt informatie verzameld over de blootstelling aan risicofactoren, waaronder voedingsfactoren. Vervolgens wordt de ziektefrequentie onder personen die wel blootgesteld zijn vergeleken met de frequentie onder personen die niet zijn blootgesteld.

In dit rapport worden de termen blootstelling en inname door elkaar gebruikt, allebei verwijzend naar de opname van chemische stoffen via

voedsel. Verder wordt met humane data de data uit experimentele en observationele studies bedoeld.

### 1.5 Doelen en onderzoeksvragen

Het doel van deze programmeringsstudie was het identificeren van de visies van toxicologen, epidemiologen, maar ook voedingskundigen en modeldeskundigen op het huidige proces van risicobeoordeling en mogelijke verbeterpunten wat betreft samenwerking tussen toxicologie en epidemiologie. Daarachter lag de gedachte om het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling te optimaliseren. Tot slot was het gewenst inzicht te krijgen in het type onderzoek dat moet worden uitgevoerd om humane data een heldere plaats te geven in het risicobeoordelingsproces.

De onderzoeksvragen van deze programmeringstudie waren:

- Wat zijn de visies op het huidige systeem van risicobeoordeling?
- Wat zijn de mogelijkheden van het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling?
- Welke nieuwe ontwikkelingen kunnen bijdragen aan de verbetering van de risicobeoordeling?
- Wat zijn de raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie binnen de risicobeoordeling?
- Hoe kan de samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen worden versterkt?

### 1.6 Methodes

In de periode november 2008 tot en met februari 2009 zijn interviews gehouden met toxicologen, epidemiologen, voedingskundigen en modeldeskundigen. In totaal is met 23 personen een gesprek gevoerd, waarvan 22 persoonlijk en eenmaal telefonisch (zie Bijlage 2 voor de lijst met geïnterviewden). We hebben een selectie van deskundigen gemaakt van diverse universiteiten en onderzoeksinstituten in Nederland van wie verwacht werd dat hun visie zou bijdragen aan de inhoud van dit rapport. De opzet van de interviews was semigestructureerd. Naast vooraf geformuleerde vragen, opgesteld aan de hand van de onderzoeksvragen,



was er ruimte voor doorvragen naar inzichten van de geïnterviewden aan de hand van de antwoorden op de interviewvragen. De interviews zijn, met toestemming van de geïnterviewden, opgenomen met een digitale memorecorder en integraal uitgetypt. Daarnaast zijn direct na de interviews door de interviewer de kernpunten van het interview verwerkt in een beknopte samenvatting van het interview. Na uitwerking van de interviews heeft er systematische extractie van de belangrijkste punten plaatsgevonden, welke zijn verwerkt tot dit rapport.

### **1.7 Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 beschrijft de verschillende visies op de huidige risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding. Hoofdstuk 3 schetst de nieuwe ontwikkelingen, zowel toxicologische als epidemiologische, die kunnen bijdragen aan de risicobeoordeling. In hoofdstuk 4 wordt aangegeven op welke gebieden samenwerking tussen beide disciplines mogelijk of aan te bevelen is, om zo de kwaliteit van de risicobeoordeling te verbeteren. Hoofdstukken 2, 3 en 4 beschrijven opinies van de geïnterviewden, geen feitelijke gegevens. Aansluitend volgt in hoofdstuk 5 een slotbeschouwing met conclusies en onderzoeksbehoeften. Als bijlagen zijn toegevoegd een overzicht van gebruikte afkortingen en een lijst van de geïnterviewde personen.

## **2. Visies op de huidige risicobeoordeling**

---

### **2.1 Inleiding**

In dit hoofdstuk worden de verschillende visies op de huidige risicobeoordeling weergegeven. Er is gevraagd naar de mening van de geïnterviewden over het huidige systeem van risicobeoordeling dat voornamelijk gebaseerd is op toxicologisch onderzoek. Daarnaast is gevraagd hoe men denkt dat humane data en epidemiologische methoden zouden kunnen bijdragen aan deze beoordeling.

### **2.2 Visies op het toxicologische deel**

Zowel epidemiologen als toxicologen geven aan dat het huidige stelsel van risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding tot nu toe goed heeft gewerkt. Vanwege de gebruikte veiligheidsfactoren is er veel vertrouwen in de huidige advieswaarden en de veiligheid van ons voedsel. In dierexperimenten krijgen dieren diverse doseringen van een stof toegediend om de NOAEL vast te stellen. Een bezwaar van het huidige stelsel is volgens de geïnterviewden de extrapolatie van gegevens uit dierexperimenten naar advieswaarden voor de mens. Idealiter zou je de humane situatie willen onderzoeken, maar in de praktijk is dat ethisch en praktisch vaak niet mogelijk. Bij de extrapolatie naar de mens wordt gebruik gemaakt van onzekerheidsfactoren met als doel verschillen tussen proefdiersoort en mens, verschillen in gevoeligheid tussen mensen onderling en onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens te corrigeren. Deze onzekerheidsfactoren zijn onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Er wordt ook wel gesproken over veiligheidsfactoren of extrapolatiefactoren. Dit geeft de verschillende opvattingen weer over de huidige wijze van extrapolatie: de een meent dat er voor mensen extra veiligheid moet worden ingebouwd ten opzichte van het proefdier, de ander meent dat het voldoende is om te corrigeren voor verschil in gevoeligheid en dat de dosis die nog veilig is voor de mens hetzelfde kan zijn als voor het proefdier. Er worden door de geïnterviewden een aantal voorbeelden aangebracht waaruit blijkt dat stoffen schadelijker zijn voor proefdieren dan

voor mensen of andersom. In deze gevallen is dus mogelijk een te lage of te hoge advieswaarde vastgesteld. Door het gebruik van die veiligheidsfactoren zien de meeste geïnterviewden bij overschrijding van de advieswaarde niet direct gevaar, omdat je ver onder het niveau zit waar bij proefdieren geen ongewenste effecten meer worden gezien. Bij overschrijding van een advieswaarde neemt de onzekerheid over veiligheid toe. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de te verwachten effecten van een blootstelling. Vanwege deze onzekerheid over eventuele effecten bij overschrijding van de ADI/TDI, ARfD of VSD, zijn dit soort overschrijdingen onwenselijk.

Een andere beperking van dierexperimenten bij de risicobeoordeling is naar mening van de geïnterviewden dat er meestal gekeken wordt naar blootstelling aan één enkele stof of voedingsmiddel. Enerzijds wordt gezien dat schadelijke effecten duidelijk aan die ene stof te wijten zijn. Anderzijds is toxicologische evaluatie complex vanwege de effecten van mengsels en interacties van componenten uit de voedselmatrix. Ook binnen het gehele voedselpatroon kunnen andere stoffen aanwezig zijn die invloed hebben op dezelfde gezondheidsparameter. Een andere beperking van dierexperimenten die wordt genoemd is volgens epidemiologen dat de variabiliteit binnen de mens niet wordt meegenomen door gebruik te maken van één dierstam. Echter volgens toxicologen heeft dit als voordeel dat er minder dieren nodig zijn om een effect te kunnen zien. Overigens geven toxicologen aan dat er steeds meer ethische bezwaren tegen proefdiergebruik komen en er onder meer om deze reden gewerkt wordt aan *in vitro* alternatieven. Vanuit zowel de toxicologie als de epidemiologie wordt benadrukt dat dierexperimenten noodzakelijk zijn en zullen blijven voor de risicobeoordeling van nieuwe stoffen. Er wordt gebruik gemaakt van hoge doseringen zodat er effecten zullen optreden en dat kan ethisch gezien niet in een gecontroleerde interventiestudie bij de mens.

### 2.3 Visies op het epidemiologische deel

Zowel toxicologen als epidemiologen beschouwen het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling als zeer waardevol. De geïnterviewden zien een belangrijke bijdrage van epidemiologische studies in het schatten van de humane blootstelling aan stoffen en de associatie van de blootstelling met ongewenste gezondheidseffecten, stap 2 en 3 van het risicobeoordelingsproces. Een aantal geïnterviewden, in het bijzonder toxicologen, geeft aan dat het kijken naar beschikbare data over de relatie tussen een stof en effect bij mensen de eerste stap is bij de huidige risicobeoordeling. De humane data krijgen hoge prioriteit bij de analyse, maar ze zijn meestal niet beschikbaar of worden niet altijd geschikt bevonden om te gebruiken voor de risicobeoordeling. Vanuit de epidemiologie wordt aangegeven dat er te weinig gebruik wordt gemaakt van epidemiologische gegevens, ze worden snel terzijde geschoven. Daarnaast werken toxicologen niet met een ‘weight of evidence’ benadering zoals epidemiologen doen. In de toxicologie wordt een selectie gemaakt van de studies met de hoogste kwaliteit, terwijl in de epidemiologie alle bewijzen met tenminste een acceptabele kwaliteit worden gebruikt voor het risicobeoordelingsproces. “Daar zijn in het kader van ‘evidence based medicine’ uitgebreide voorbeelden van.” Echter epidemiologische studies worden vaak niet opgezet met het doel bij te dragen aan de risicobeoordeling, in tegenstelling tot toxicologische studies. De geïnterviewden geven aan dat bij het beoordelen van stoffen in de arbo-sfeer voornamelijk gegevens van epidemiologische onderzoeken worden gebruikt. Naar mening van een epidemioloog worden vergelijkbare data uit epidemiologische studies daar wel als belangrijke informatie voor het risicobeoordelingsproces gezien. “Binnen de arbeids-sfeer wordt de NOAEL bepaald op basis van observationeel epidemiologisch onderzoek, ondanks dat er genoeg dierexperimenteel onderzoek is gedaan.” De criteria die gebruikt worden om te beslissen of humane data geschikt zijn om bij het risicobeoordelingsproces te betrekken verschillen dus tussen de domeinen.

Een punt van discussie is het gevolg van het gebruik van humane data voor het afleiden van de advieswaarden. Aan de ene kant wordt verwacht dat de NOAEL, en dus ook de ADI, lager komt te liggen dan bij het gebruik van dierexperimentele data, omdat er in de humane situatie geen hoge blootstellingen voorkomen waarbij schadelijke effecten te verwachten zijn. Aan de andere kant wordt aangegeven dat wanneer er gekozen wordt voor een doseringsregime waarbij verwacht wordt dat de hoogste concentratie geen effect geeft, het wel mogelijk is om te toetsen of een ADI inderdaad geen gezondheidkundige consequenties heeft. In dergelijke gevallen behoeft er geen extrapolatiefactor meer toegepast te worden en wordt verwacht dat de ADI niet omlaag zal gaan.

### *2.3.1 Observatieve onderzoek*

Wat betreft de associatie van blootstelling met gezondheidseffecten wordt als positief aspect van humane studies genoemd dat er naar stoffen in hun matrix kan worden gekeken en de totale blootstelling bestudeerd kan worden. Alleen door te meten bij de mens kom je erachter in welke hoeveelheden de verschillende voedingsmiddelen en -stoffen worden ingenomen en of er ongewenste effecten optreden bij deze blootstelling. “De ontwikkeling is dat je op zoek bent naar voedingspatronen.” De focus op de matrix van stoffen kan echter ook als complicatie werken, omdat een gevonden effect nauwelijks toe te wijzen is aan één bepaalde stof aangezien voedingsmiddelen combinaties van stoffen zijn.

Helaas is de kwaliteit van de blootstellingsgegevens, die gebruikt worden om te signaleren of er sprake is van te hoge blootstelling, vaak onvoldoende. Vooral bij retrospectief onderzoek is het lastig te achterhalen wat mensen precies hebben gegeten. “Die blootstelling kun je nooit meer achterhalen achteraf.” Ook bij prospectief onderzoek is er sprake van onzekerheden, er wordt bijvoorbeeld getwijfeld aan de betrouwbaarheid van voedselvragenlijsten die gebruikt worden om de inname van een bepaald product of een bepaalde stof te schatten. Daarnaast is de inname van potentieel toxische stoffen via de gebruikelijke voeding vaak erg laag. Naar mening van enkele geïnterviewden te laag om effecten te kunnen meten.

Een dosis-effect relatie is een vereiste voor de risicobeoordeling, maar in epidemiologische studies wordt de populatie veelal opgesplitst in kwantielen om onderscheid te maken tussen groepen die wel zijn blootgesteld en groepen die niet of in mindere mate zijn blootgesteld. Als gevolg hiervan is er verlies van informatie en kunnen gevonden effecten niet aan een absolute blootstelling worden gerelateerd. Dit wordt ook aangegeven in het artikel van Goldbohm et al. [9]. Daarin staat dat de aanpak in epidemiologische studies niet leidt tot absolute blootstellingsniveaus maar kwalitatieve categorieën van lage naar hogere blootstelling.

Epidemiologen geven aan dat grote prospectieve cohort studies geschikt zijn om inname schattingen te relateren aan het risico op een chronisch gezondheidseffect. "Prospectieve cohort studies geven zeer interessante informatie voor risicobeoordeling." Met behulp van opgeslagen biologisch materiaal kunnen biomarkers van inname worden bepaald en relaties met 'harde eindpunten' worden onderzocht. Biomarkers zijn indicatoren op biochemisch, genetisch of cellulair niveau die de blootstelling aan een stof, gevoeligheid voor een ziekte of de gezondheidstoestand van de mens weerspiegelen. Een biomarker kan gemeten worden in bloed, urine of ander biologisch materiaal. Prospectieve studies hebben als voordeel dat de blootstelling wordt gemeten voordat er effecten optreden en er geen sprake is van 'recall bias'. 'Recall bias houdt in dat er sprake kan zijn van een vertekening van de resultaten van het onderzoek doordat patiënten en controlepersonen verschillen in hun herinnering ten aanzien van de blootstelling.

Een voordeel van langlopende cohort studies is dat harde eindpunten worden gemeten en er geen biomarkers van vroege effecten nodig zijn. Echter het opzetten van nieuwe prospectieve cohort studies heeft als nadelen dat het erg lang duurt voordat je chronische gezondheidseffecten kunt vaststellen en het erg duur is. Het gebruik van bestaande data uit cohort studies heeft als beperking dat er geen onderzoek gedaan kan worden naar stoffen die later zijn geïntroduceerd dan de start van de studie.

Bij observationeel epidemiologisch onderzoek kan er sprake zijn van ‘confounders’, factoren die zowel gecorreleerd zijn met de uitkomst als met de blootstelling en die zorgen voor een verstoring van de associatie tussen blootstelling en uitkomst. Epidemiologen corrigeren tijdens de data-analyse met behulp van statistische technieken voor mogelijke confounders en soms ook voor ‘attenuatie’ (onderschatting) van verbanden ten gevolge van meetfouten. Er kunnen echter ook onbekende of niet gemeten confounders zijn, waarvoor niet gecorrigeerd kan worden. Naar mening van een toxicoloog is de onzekerheid in het gebruik van humane data uit observationele studies niet veel kleiner dan de onzekerheid in de extrapolatie van dier naar mens. Een epidemioloog meent dat cohort studies als voordeel hebben dat de onzekerheden bekend zijn en minder groot dan bij dierexperimenteel onderzoek. Dus de inschatting van toxicologen en epidemiologen is op dit punt niet eenduidig. Tevens geven toxicologen aan dat een beperking van observationele epidemiologische studies is dat er geen causale verbanden tussen blootstelling en gezondheidseffecten kunnen worden aangetoond, maar slechts associaties. Het constateren van verbanden kan natuurlijk wel leiden tot verder mechanistisch onderzoek naar de causaliteit van deze associatie.

De verschillen in gevoeligheid tussen subpopulaties onderzoeken is wel mogelijk, maar de nauwkeurigheid om het risico te schatten neemt af naarmate de groepen kleiner worden. Ook wordt aangegeven dat de keuze van subpopulaties belangrijk is, het kan de effecten zichtbaar maken maar soms ook onzichtbaar. Om ervoor te zorgen dat een studie voldoende onderscheidend vermogen heeft, is het belangrijk dat de te onderzoeken steekproef groot genoeg is. Als kritiekpunt wordt genoemd dat naarmate de cohorten groter worden, er uit praktische overwegingen soms gekozen moet worden voor minder valide manieren om de blootstelling te meten.

Een voorbeeld van een stof waarvoor epi-based risk assessment is toegepast, is acrylamide. In het kennisblad over acrylamide [10] schrijft de Voedsel en Waren Autoriteit in juli 2008 “De beschikbare epidemiologische data, zowel data over biomarkers na blootstelling voor mens als dier, zijn

onvoldoende om een dosis-effect relatie vast te stellen en daarom werd een schatting uitgevoerd op basis van gegevens uit proefdierstudies.” Intussen zijn er in de Nederlandse Cohortstudie naar voeding en kanker (NLCS) meerdere analyses uitgevoerd naar de relatie tussen acrylamide en diverse soorten kanker die gebruikt kunnen worden voor een herziene risicobeoordeling, een voorbeeld van epi-based risk assessment [11-15].

Bij enkele toxicologen heerst er onzekerheid over de mogelijkheid van het gebruik van de data van prospectieve cohort studies voor de risicobeoordeling. Toxicologen en epidemiologen verschillen dus van mening over het nut van het gebruik van data uit bestaande prospectieve cohort studies.

### 2.3.2 *Interventiestudies*

Interventiestudies hebben als voordeel dat er veel controle mogelijk is over de omstandigheden en dat de blootstelling vooraf bekend is of door middel van het analyseren van duplicaatvoedingen precies is vast te stellen. Hierdoor spelen meetfouten in de blootstelling in principe geen rol. “Dat is in de voeding juist makkelijker dan in de arbeidssfeer.” In het geval van nieuwe stoffen is het uitvoeren van interventiestudies bij mensen uitgesloten, vanwege eventuele nog onbekende schadelijke effecten. “Als je het toxicologisch probleem van de preventieve toxicologie zou willen oplossen met humane studies dan moet je mensen dus als proefdier gebruiken. Dat is dus onbespreekbaar.” Er zijn dan ook maar weinig data van gecontroleerde interventiestudies beschikbaar die bruikbaar zijn in de risicobeoordeling. Omdat er in het geval van nieuwe stoffen nog geen blootstelling van de mens heeft plaatsgevonden, biedt observationeel onderzoek evenmin mogelijkheden. Door middel van preventief toxicologisch onderzoek dient dan een advieswaarde vastgesteld te worden. De meningen van de geïnterviewden verschillen over het uitvoeren van gecontroleerde interventiestudies. Een enkeling meent dat de dosering die toegepast kan worden zo hoog mag zijn als de dosis die maximaal voorkomt in het gebruikelijke voedingspatroon. Een andere mogelijkheid is het weglaten van de blootstelling, zodat er een



groep is die de stof niet binnen krijgt. Zo kunnen de mogelijke effecten vergeleken worden bij normale blootstelling en bij nul-blootstelling.

## 2.4 Conclusies

Karakteristiek voor de toxicologie zijn het gebruik van hoge doses om een advieswaarde vast te stellen en de extrapolatie van dier naar mens. Daardoor kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over het optreden van schadelijke effecten bij de mens na overschrijding van de advieswaarde. In de epidemiologie wordt met observationeel onderzoek naar de blootstelling van het gebruikelijke voedingspatroon van de mens gekeken, het niveau van blootstelling is echter vaak te laag en wordt bepaald met aanzienlijke onzekerheid vanwege meetfouten.

In het geval van nieuwe stoffen kan er geen observationeel onderzoek worden uitgevoerd. Door middel van preventief toxicologisch onderzoek moet dan een advieswaarde bepaald worden. Met behulp van case-control en cohort studies kan een advieswaarde worden getoetst bij de mens. Zulke studies geven volgens epidemiologen zeer interessante informatie voor de risicobeoordeling, in het bijzonder wanneer er biologisch materiaal is opgeslagen. Beide disciplines zijn aanvullend en hebben elkaar nodig voor een optimale risicobeoordeling. Vanwege de lange duur van prospectieve studies in geval van chronische effecten benadrukken epidemiologen het gebruik van data uit bestaande cohorten. Toxicologen zijn onzeker over de mogelijkheid voor gebruik van bestaande data en geven aan dat het belangrijk is om bij aanvang van het onderzoek rekening te houden met de toepasbaarheid voor risicobeoordeling.

### **3. Ontwikkelingen die bijdragen aan verbetering van de risicobeoordeling**

---

#### **3.1 Inleiding**

In dit hoofdstuk worden de ontwikkelingen binnen de toxicologie en epidemiologie en algemene ontwikkelingen weergegeven vanuit het perspectief van de eigen maar ook de andere discipline. Daarnaast wordt er ingegaan op de bijdrage van deze ontwikkelingen aan de verbetering van de risicobeoordeling.

#### **3.2 Ontwikkelingen in de toxicologie**

De laatste jaren is een groei in de ontwikkeling van het toxicologische vakgebied gaande. Er zijn diverse modellen en methoden in ontwikkeling die kunnen bijdragen aan een verbeterde risicobeoordeling. Veel geïnterviewden zien door deze ontwikkelingen belangrijke mogelijkheden voor verbetering van de risicobeoordeling. Dit uit zich o.a. in meer aandacht voor onderzoek naar lage dosis effecten en onderliggende werkingsmechanismen en nieuwe concepten op het gebied van extrapolatiemodellen en normeringsprincipes. Tot slot zijn er ontwikkelingen gaande die worden gestimuleerd vanuit de maatschappij. De roep om aandacht te besteden aan het terugdringen van het gebruik van proefdieren wordt steeds groter. Daarom vindt onderzoek plaats naar nieuwe methoden voor onderzoek omdat de huidige methoden veelal afhankelijk zijn van dierproeven.

Een nieuwe benadering binnen het toxicologisch onderzoek is de zogeheten benchmark-dosismethode. Hierbij probeert men uit de gegevens over effecten van een stof op de gezondheid van proefdieren of mensen zo goed mogelijk het verband tussen blootstelling en de kans op het optreden van een effect (de zogeheten respons) te bepalen en daarbij de statistische onzekerheid behorende bij die gegevens te schatten. Vervolgens leidt men de 'benchmark dose' (BMD) af die overeenkomt met een bepaalde gekozen waarde van die kans, bijvoorbeeld 1 procent of

10 procent. Uit de BMD verkrijgt men na deling door een onzekerheidsfactor de gezondheidkundige advieswaarde [16]. Volgens toxicologen is de benchmark-dosismethode een goede manier om een advieswaarde af te leiden.

Wat betreft werkingsmechanismen speelt ‘omics’ een grote rol. De genomics en afgeleide disciplines houden zich bezig met het verkrijgen van inzicht in de werking en onderlinge interacties van biomoleculen (genen, eiwitten, metabolieten) en de relatie met het functioneren van het organisme (systems biology). Daarnaast is de ontwikkeling van deze disciplines belangrijk bij de ontwikkeling van biomarkers. Ook worden transgene diermodellen en diermodellen die bepaalde ziekten nabootsen ontwikkeld. Verder worden er *in vitro* gastrointestinale modellen gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn de ‘TIM modellen’ van TNO [17]. Deze modellen bootsen in hoge mate de opeenvolgende dynamische processen in maag, dunne en dikke darm na en zo kan de afbraak en beschikbaarheid voor opname van voedingscomponenten in het maag-darmkanaal vastgesteld worden. Op het gebied van extrapolatiemodellen is het ‘Physiologically based pharmacokinetic modelling’ (PBPK) een belangrijke ontwikkeling. PBPK is waardevol bij de extrapolatie van dier naar mens en daarnaast bij het voorspellen en meten van effecten van lage doses.

Translationeel toxicologisch onderzoek draagt bij aan het verkrijgen van meer inzicht in de factoren die een rol spelen bij de extrapolatie van proefdier naar mens, door meer geïntegreerd gebruik te maken van de resultaten van *in vivo* en *in vitro* onderzoek en gegevens uit de klinische toxicologie. Deze innovatieve methoden zullen voor een groot deel het gebruik van dierproeven vervangen. Een ander initiatief dat het gebruik van proefdieren wil verminderen is de ASAT-benadering, ‘Assuring Safety without Animal Testing’. ASAT stelt de menselijke biologie centraal. Uitgaande van humane ziekten en *in vitro* modellen kan bekeken worden wat de risico’s van bepaalde stoffen zijn voor de mens. Hiermee wil men bereiken dat het aantal dierproeven in het toxicologisch onderzoek in de toekomst geminimaliseerd wordt.

### 3.3 Ontwikkelingen in de epidemiologie

Binnen de epidemiologie is de ontwikkeling gaande om te komen tot een betere karakterisering van de blootstelling. Er is geïnvesteerd in tabellen met concentraties van stoffen in voedingsmiddelen voor de innamenberekening van (nieuwe) stoffen. Veel geïnterviewden zien dit als een belangrijke ontwikkeling die voortgezet moet worden. Een andere ontwikkeling is dat er meer gebruik gemaakt wordt van gevalideerde methoden voor het schatten van blootstellingen in het verleden [18]. Hierbij zouden biomarkers die de blootstelling van de mens aan bepaalde stoffen betrouwbaar weerspiegelen een rol kunnen spelen. Dit wordt verder besproken in paragraaf 4.2.2.

Eerder werd al genoemd dat epidemiologisch onderzoek voornamelijk kan bijdragen aan de risicobeoordeling als er sprake is van blootstelling aan een bestaande stof. Bij de introductie van een nieuw product of nieuwe stof zou er een gezondheidskundige advieswaarde vastgesteld moeten worden op basis van toxicologisch onderzoek. Na de invoering op de markt zou er monitoring plaats moeten vinden van koopgedrag en innamenschattingen en mogelijke ongewenste neveneffecten van de stof bij mensen; het ‘post launch monitoring’ (PLM) onderzoek. Een andere mogelijkheid voor het gebruik van humane data voor de risicobeoordeling is het uitvoeren van gecontroleerde voedingsinterventies ofwel humane experimenten. In deze studies zou gekeken moeten worden naar de dosis-effect relatie van een stof. Gecontroleerde interventiestudies kunnen veel informatie geven over korte termijn effecten, maar een studie voor lange termijn opzetten is praktisch niet haalbaar. Een belangrijke ontwikkeling hierbij is dat de voedingsepidemiologie zich meer en meer toelegt op de ontwikkeling van gevoelige biologische merkers die voorspellend zijn voor chronische ziekten. Hier komen we in paragraaf 4.2.2 op terug.

### 3.4 Probabilistische risicobeoordeling

In het EU-project SAFE FOODS [19] is een methode ontwikkeld waarmee de risicobeoordeling van stoffen in de voeding op geïntegreerde wijze

probabilistisch kan worden uitgevoerd [20]. De term ‘geïntegreerd’ verwijst hierbij naar het uitvoeren van de beoordeling van blootstelling, effecten en risico in één procedure. Dit wijkt af van de gangbare werkwijze waarbij effect en blootstelling apart van elkaar worden beoordeeld, waarna het risico op basis van de resultaten van de eerste twee beoordelingen wordt geëvalueerd. De term ‘probabilistisch’ houdt in dat niet met puntschattingen wordt gerekend, maar zoveel mogelijk met populatieverdelingen. Vanwege dit feit zijn er veel data nodig, die niet in alle gevallen beschikbaar zullen zijn.

De probabilistische methode wordt gezien als een belangrijke ontwikkeling voor de risicobeoordeling. Veel geïnterviewden geven aan dat de probabilistische methode een aanvulling is op de bepaling van de ADI/TDI en dus niet bedoeld is als vervanging van het ADI/TDI concept. Veelal wordt aangegeven dat als blijkt dat de geschatte inname de advieswaarde nadert of overschrijdt de probabilistische analyse kan worden toegepast voor het schatten van het risico bij deze blootstelling. De Gezondheidsraad is van mening dat de risicobeoordeling een getrapte benadering kan hebben, te starten met bijvoorbeeld een deterministische risicobeoordeling. Indien op grond hiervan een extra gezondheidsrisico niet kan worden uitgesloten zal de risicobeoordeling in stappen worden verfijnd tot eventueel uiteindelijk een volledige (kwantitatieve) probabilistische risicobeoordeling. In deze getrapte benadering kan gebruik worden gemaakt van de BMD-methode [16].

Doordat de probabilistische benadering als aanvulling op de deterministische benadering wordt gezien, wordt er geconcludeerd door een toxicoloog dat het niet vaak nodig zal zijn om deze methode toe te passen omdat de MOE vaak groot is en er dan geen reden is om de risico's verder te onderzoeken. Ook wordt er aangegeven dat de probabilistische methode nog niet ver genoeg ontwikkeld is om het ADI/TDI concept te kunnen vervangen. Verder zou het volgens een aantal geïnterviewden erg veel tijd kosten om deze methode toe te passen. Daartegenover staat de ontwikkeling dat de software steeds toegankelijker en gebruiksvriendelij-

ker wordt. De ontwikkelaars denken dat er bij de beoogde gebruikers vrees bestaat voor het gebruik van nieuwe modellen zoals de probabilistische methode. Een enkeling geeft aan dat de probabilistische methode veel vaker gebruikt zou moeten worden dan alleen wanneer de geschatte blootstelling de advieswaarde nadert of overschrijdt. Als reden wordt genoemd dat de benadering op meer plaatsen nodig is dan er op dit moment gerealiseerd wordt vanwege het feit dat huidige advieswaarden zijn vastgesteld met veel onzekerheden. Ook wordt er gesteld dat het uiteindelijk even praktisch is om direct de probabilistische benadering toe te passen. Een geïnterviewde geeft aan dat risicobeoordelaars de berekening en de extrapolatie van de advieswaarden over moeten laten aan de modellers en het dus niet nodig is dat iedereen volledig ingewerkt wordt in de programma's.

Een belangrijk voordeel van de probabilistische methode wordt gezien in het feit dat deze methode de aanwezige onzekerheden expliciet maakt en kwantificeert. Een ander belangrijk punt is dat de probabilistische methode ook goed toepasbaar is voor gebruik in risk-benefit situaties, omdat gelijktijdige blootstelling aan meerdere voedselcomponenten te kwantificeren is. Echter, er zijn nog wel verbeteringen van de methode nodig voor toepassing op dit gebied. Volgens een epidemioloog is de methode zeer bruikbaar voor het schatten van de gebruikelijke in plaats van incidentele inname. Behalve voor het bepalen van de blootstelling vinden de geïnterviewden deze methode ook belangrijk voor de effectkant. Er is meer informatie beschikbaar over het deel van de populatie dat te maken krijgt met de gevolgen van een bepaalde blootstelling, dus de prevalentie. Echter onbekend blijft welke personen in die groep zitten en er kan geen uitspraak gedaan worden over individuen. Een andere praktische uitkomst van de probabilistische risico analyse is de range van doses die met een aanvaardbaar risico toegepast kunnen worden bij gecontroleerde interventiestudies.

### 3.5 Conclusies

Mogelijkheden tot verbetering van de risicobeoordeling worden gezien in de nieuwe ontwikkelingen in de toxicologie onder meer met betrekking tot werkingsmechanismen ('omics technologie'), de verbeterde extrapolatiemodellen (PBPK-modellen) en translationele toxicologie. Mede door het maatschappelijk belang om het gebruik van proefdieren te verminderen staat de (biologie van de) mens binnen de toxicologie steeds meer centraal.

Binnen de epidemiologie is de ontwikkeling gaande om te komen tot een betere karakterisering van de blootstelling. Daarnaast zou de epidemiologie meer gebruik moeten maken van gecontroleerde interventiestudies, deze bevinden zich op het raakvlak van toxicologie en epidemiologie. Echter, hiervoor is het gebruik van biomarkers van vroege effecten noodzakelijk om een in de praktijk haalbare interventieduur mogelijk te maken.

De methode waarmee de risicobeoordeling van stoffen in de voeding op geïntegreerde wijze probabilistisch kan worden uitgevoerd heeft volgens de geïnterviewden als voordeel dat het aanwezige onzekerheden expliciet maakt en kwantificeert. Daarnaast is de methode goed toepasbaar voor gebruik in risk-benefit situaties, omdat gelijktijdige blootstelling aan meerdere voedselcomponenten te kwantificeren is. Veel geïnterviewden zien de probabilistische risicobeoordeling als aanvulling op de bepaling van de ADI en denken dat de methode weinig toegepast hoeft te worden. Anderen zijn van mening dat de methode daar waar mogelijk toegepast zou moeten worden.

## **4. Samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen**

---

### **4.1 Inleiding**

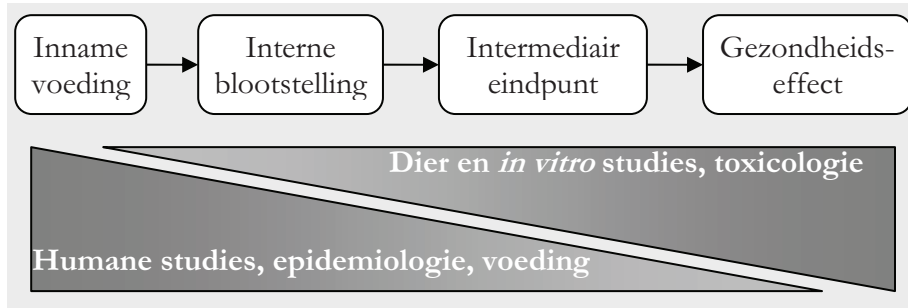
In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie binnen de risicobeoordeling. De raakvlakken op het gebied van stoffen, de blootstelling en op het gebied van het gezondheidseffect komen aan bod. Verder worden het belang van samenwerking en mogelijke vormen van samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen belicht.

### **4.2 Raakvlakken binnen de risicobeoordeling**

Er is aan de geïnterviewden gevraagd naar voorbeelden van stoffen voor het uitwerken en verder ontwikkelen van de methoden om een verbinding te leggen tussen toxicologie en epidemiologie. Over de soorten stoffen waarbij epidemiologie gebruikt kan worden, verschilt men van mening. Een toxicoloog geeft aan dat dit mogelijk is voor contaminanten, echter volgens een epidemioloog is de blootstelling hieraan te laag is. Verder is in observationeel onderzoek de blootstelling aan contaminanten erg lastig te meten. Andere stoffen die zijn genoemd zijn kleurstoffen, aflatoxine, acrylamide, nitrosamines, kwik (in vis), dioxines en glycyrrhizinezuur. Er kwam geen eenduidig beeld naar voren wanneer epidemiologische methoden wel of niet bruikbaar zijn. Een aanvullende mening is dat het al dan niet gebruik kunnen maken van de epidemiologie voor risicobeoordeling niet (alleen) van de stof afhangt, maar van de grootte van het te verwachten schadelijke effect bij de innameniveaus in de populatie. "Het hangt niet zozeer van de stof af, het gaat erom hoe groot het effect is en hoe relevant het is voor de mens."

In figuur 2 is te zien op welk gebied van de blootstellingseffect relatie de toxicologie en epidemiologie elkaar raken en waar voor beide disciplines het zwaartepunt van hun bijdrage zal liggen. In de volgende subparagrafen wordt respectievelijk ingegaan op de raakvlakken van de blootstellingsrange en de effectenrange.





*Figuur 2 Raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie*

#### 4.2.1 Blootstellingsrange

In deze paragraaf wordt ingegaan op de mogelijkheid om toxicologie en epidemiologie nader tot elkaar te brengen met betrekking tot de blootstellingsrange. In de toxicologie worden studies doorgaans uitgevoerd met hoge doses in een gedefinieerde chemische vorm en matrix. De resultaten moeten geëxtrapoleerd worden naar de lage range en complexe voedingsmatrix om de humane blootstelling te reflecteren. De epidemiologie is juist beperkt met betrekking tot hoge doses. In observationeel onderzoek is de blootstelling vaak erg laag ten opzichte van de dosering in toxicologische studies en ethisch gezien mag er geen hoge dosis van een potentieel schadelijke stof aan mensen gegeven worden in een interventiestudie. Beide disciplines zijn dus complementair op dit gebied. Om elkaar te naderen en de dosis-respons relatie van een chemische stof volledig vast te kunnen stellen zou de epidemiologie zich moeten richten op een hogere blootstelling. Mogelijkheden hiervoor zijn gelegen in onderzoek bij personen met een hogere blootstelling: 'liefhebbers', deelnemers aan gecontroleerde interventiestudies, supplementgebruikers en gevallen van vergiftigingen.

#### Gemiddelde populatie inname

Epidemiologische studies zijn geschikt voor risicobeoordeling van stoffen die al voorkomen in het huidige voedingspatroon. In het geval van nieuwe stoffen heeft observationeel onderzoek geen nut. Wanneer er sprake is van stoffen die al op de markt zijn kunnen humane data verkregen wor-

den. Een voorwaarde is dat de mens in redelijke mate wordt blootgesteld aan een stof, daarnaast is het belangrijk dat er een spreiding in inname bestaat welke gezondheidkundige relevantie bezit. Met observationele epidemiologische studies kunnen de niveaus van blootstelling gerelateerd worden aan de eventuele schadelijke effecten. Hierbij is het belangrijk dat de blootstelling betrouwbaar wordt vastgesteld. Voor het schatten van de inname van chemische stoffen is informatie nodig over de voedselconsumptie in de populatie en de concentratie van de betreffende stoffen in voedingsmiddelen en - afhankelijk van de stoffen - de wijze van bereiding of conservering. Vanwege deze onzekerheden in innamegegevens, zou het gebruik van biomarkers die de inname van een chemische stof reflecteren in een aantal gevallen uitkomst kunnen bieden in observationele studies.

Verder blijkt dat epidemiologen het erg belangrijk vinden om naar het gehele voedingspatroon te kijken in plaats van naar individuele voedingsstoffen of -componenten. Het mediterrane dieet wordt in dit kader als voorbeeld genoemd. In relatie daarmee wordt genoemd dat toxicologen meer naar een stof in zijn matrix zouden moeten kijken en daarnaast rekening zouden moeten houden met het gebruikelijke consumptieniveau van een stof in het dieet. "De toxicologen zouden meer voedingsmiddel gericht moeten werken en dan zouden de epidemiologen meer stofgericht eraartoe kunnen werken en dan kom je al wat nader tot elkaar."

#### Consumptie door liefhebbers

Een heikel punt bij het managen van risico's blijft de 'liefhebberconsumptie'. De zogenaamde 'liefhebbers' maken deel uit van de bovenkant van de normale blootstellingsrange in de populatie. In geval van liefhebbers kan de consumptie zo hoog zijn dat een gezondheidkundige advieswaarde wordt overschreden. De vraag is of het nodig is om onderzoek uit te voeren naar de mogelijke ongewenste effecten en de concentraties van de toxische stof in voedingsmiddelen omlaag te brengen, of dat het voldoende is om mensen te adviseren gevarieerd te eten. Hoe het ook zij, hier liggen mogelijkheden om bestaande advieswaarden te toetsen of nieuwe te ontwikkelen omdat de blootstelling hoger ligt dan in de

gemiddelde populatie. Daarnaast wordt er door een toxicoloog en een epidemioloog geopperd dat men op zoek zou moeten gaan naar situaties bijvoorbeeld in andere landen waar de blootstelling aan een bepaalde stof hoger is dan gemiddeld in Nederland. Op die manier kunnen de mogelijke schadelijke effecten worden onderzocht.

#### Doseringen in gecontroleerde interventiestudies

Gecontroleerde interventiestudies bevinden zich op het raakvlak van toxicologie en epidemiologie. Ze kunnen gezien worden als experimenteel epidemiologisch onderzoek maar ook als humaan experimenteel toxicologisch onderzoek. Deze interventiestudies zijn belangrijk om de dosis-respons relatie in de mens te schatten. In geval van chronische of late effecten duurt het te lang voor er voldoende cases zijn met het gezondheidkundig relevante eindpunt. In dat geval is het noodzakelijk om biomarkers te hebben waarmee je het risico op effect in een vroeger stadium kunt voorspellen. In paragraaf 4.2.2 wordt hier verder op ingegaan.

Gememoreerd wordt dat ook bij het beoordelen van medicijnen na de pre-klinische fase met dierexperimenten, standaard experimenten met mensen gedaan worden, in beginsel op kleine schaal (fase I en II). Dit zou ook voor de risicobeoordeling van stoffen in de voeding toegepast kunnen worden. Echter er is veel (toxicologisch) vooronderzoek nodig om vast te stellen welke doses gebruikt kunnen worden. "Er is vervolgens observationeel onderzoek nodig om te kijken hoe na introductie van een bepaalde stof, deze zich gedraagt in de populatie."

#### Inname door supplementgebruikers

Supplementgebruikers zitten doorgaans nog hoger in de blootstellingsrange. Data van deze groep zouden gebruikt kunnen worden om de mogelijke schadelijke effecten te bestuderen. Een voorbeeld dat wordt genoemd is het vitamine K supplement. Deze data kunnen mogelijkwijze gebruikt worden om een advieswaarde verkregen uit een dierexperiment te ondersteunen. Echter, er is nog maar weinig informatie over de

inname van supplementen [21]. Dit wordt gezien als een aandachtspunt voor verder onderzoek.

#### Intoxicaties

Een andere visie is dat een epidemiologische studie vooral van belang is wanneer de gezondheidkundige advieswaarde wordt overschreden. In dat geval zou er meer gebruik gemaakt kunnen worden van klinische gegevens. Klinische gegevens van onbedoeld hoge blootstellingen zijn in bepaalde gevallen beschikbaar maar worden weinig gebruikt. Hierbij gaat het voornamelijk om acute effecten. Als voordeel van klinische gegevens wordt gezien dat de ongewenste effecten van hoge doses bij mensen te bestuderen zijn. Echter het is vaak lastig om de externe blootstelling te achterhalen. Daarnaast kunnen in geval van hoge blootstelling, niveaus van biomarkers (zowel van blootstelling als van intermediaire eindpunten) gemeten worden. Deze gegevens kunnen vervolgens gebruikt worden in zowel toxicologisch als epidemiologisch onderzoek.

#### 4.2.2 *Effectenrange*

De effectenrange loopt van inname via de voeding, interne blootstelling en intermediair eindpunt naar gezondheidseffect. Op dit gebied kunnen de toxicologie en epidemiologie elkaar aanvullen. Het ontwikkelen en gebruik van biomarkers heeft een belangrijke aanvullende betekenis in zowel toxicologie als epidemiologie. Het betreft biomarkers van blootstelling, die de interne dosis van een chemische stof reflecteren en biomarkers van vroege effecten ook wel intermediaire eindpunten genoemd. Biomarkers kunnen tevens belangrijk zijn om meer te begrijpen van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan schadelijke gezondheidseffecten. Ze integreren de opname van stoffen in het lichaam via verschillende routes en houden rekening met de fysiologische status van het individu en met de kinetiek van de stof in het lichaam.

Binnen prospectieve cohort studies wordt steeds vaker biologisch materiaal opgeslagen ('biobanking') waarmee door het meten van de concentratie van een biomarker de inname van een stof geschat kan

worden. Dit is noodzakelijkerwijs beperkt tot stoffen waarvoor biomarkers beschikbaar zijn of ontwikkeld kunnen worden. Een andere beperking is dat voor sommige stoffen een enkele meting van een biomarker niet geschikt is om de inname van de stof te schatten. Als voorbeeld hiervan wordt dioxine genoemd. “Dat ga je niet in één biomarker terugvinden.” Voor het bestuderen van chronische effecten is het belangrijk dat de biomarkers een afspiegeling vormen van de gebruikelijke (‘time-integrating’) blootstelling en niet slechts een momentopname zijn. Bovendien moet een biomarker voor de interne blootstelling nog vertaald worden naar de externe dosis. Deze kunnen verschillen, afhankelijk van de opname van een stof. Als je uit de voedselvragenlijst geen informatie over de specifieke blootstelling kunt achterhalen weet je alleen iets over de interne blootstelling. De interne blootstelling kan echter relevant zijn om inzicht te krijgen in de voedingsstatus, in het geval van essentiële nutriënten, of body burden, in het geval van overige chemische stoffen. Daarnaast kan de interne dosis van de mens vergeleken worden met de interne dosis van een dier om zo de interspecies verschillen nader te onderzoeken.

De ontwikkeling van biomarkers van intermediaire eindpunten ligt volgens de geïnterviewden bij de toxicologie en de epidemiologie zou gebruik moeten kunnen maken van deze biomarkers. Er zijn echter nog maar relatief weinig biomarkers beschikbaar en van sommige wordt gezegd dat ze niet specifiek genoeg zijn. Ook bestaat er discussie over de voorspellende waarde van vroege biomarkers voor het gezondheidseffect. Biomarkers ontwikkeld in dierexperimenten zouden door gebruik te maken van (bestaande) prospectieve cohort studies gevalideerd kunnen worden in mensen. Dit laatste kan door de associatie tussen blootstelling en biomarker van vroeg effect te bekijken en vervolgens de associatie tussen biomarker van vroeg effect en eindpunt te bepalen. Voorwaarde is dat de blootstellingsdata van voldoende kwaliteit zijn. De ontwikkelde biomarkers kunnen dan in gecontroleerde interventiestudies gebruikt worden om op kortere termijn een voorspelling van het effect van een bepaalde blootstel-

ling te meten. Om biomarkers te kunnen meten in grote humane studies is het van belang dat het benodigde materiaal praktisch is af te nemen. Daarnaast wordt er gesuggereerd dat er in kleinschalige studies bij risicogroepen wel invasieve methoden om aan biomarkers te komen gebruikt kunnen worden om zo de relatie met de blootstelling te karakteriseren. “Biomarkers, in het bijzonder van effect, zouden de kloof tussen toxicologen en epidemiologen kunnen dichten.” Het is daarom van belang dat dezelfde biomarkers zowel in de toxicologie als in humaan onderzoek gebruikt worden. Epidemiologen benadrukken dat het gebruik van biomarkers van effect in prospectieve cohort studies niet nodig is omdat de blootstelling direct aan het gezondheidkundig relevante effect te relateren is. Tevens geeft men aan dat grote prospectieve cohort studies zijn uitgevoerd met veel informatie over leefstijl en voedingspatroon enerzijds en ziekte en levensverwachting anderzijds. Ook vanwege de beperkte mogelijkheden voor het opzetten van grote nieuwe cohortstudies benadrukken epidemiologen het belang van het gebruik van bestaande data en monsters uit biobanken. Maar in dit verband wordt ook aangegeven dat de biologische monsters op de juiste manier verzameld en bewaard moeten zijn om toekomstig gebruik mogelijk te maken.

### 4.3 Samenwerking in zicht

#### 4.3.1 *Het belang van samenwerking*

Veel geïnterviewden zien het nut van het bij elkaar brengen van de toxicologie en de epidemiologie. Zij onderkennen dat humane data complementair zijn aan de data verkregen in toxicologische experimenten. De beperkingen van beide disciplines zijn in hoofdstuk 2 aangegeven. De barrières voor samenwerking liggen enerzijds in de methodologie van onderzoek en analyse en anderzijds in de definities van risico en het omgaan met onzekerheden. Men ziet in dat het twee verschillende disciplines zijn, maar daarbij ziet men ook veel overeenkomsten. Het verschil in methoden is voornamelijk dat toxicologisch onderzoek vaak experimenteel is en epidemiologisch onderzoek vaak observationeel. Wat betreft definities blijkt dat sommige geïnterviewden een verschil zien in

interpretatie van het begrip risico. Verder verstrekken epidemiologische studies doorgaans geen absolute risico's, maar relatieve risico's. De verwarring rond het gebruik van deze begrippen zou moeten worden opgehelderd. "Zijn er parameters te definiëren zodat je elkaar beter begrijpt?" Daarnaast zouden, om verschillende soorten gezondheidseffecten (ziekte, vergiftiging, sterfte) onder één noemer te brengen en te vergelijken, overeenkomstige maten gebruikt moeten worden. In dit verband wordt genoemd dat er gebruik gemaakt kan worden van een maat om de ziektelast in de bevolking uit te drukken, namelijk 'disability adjusted life years' (DALY's). Een DALY staat voor één levensjaar dat iemand als gevolg van een minder goede gezondheid verliest. Epidemiologen en toxicologen hebben vaak (te) weinig kennis over de andere discipline. Er bestaat "een groot gat tussen epidemiologen en toxicologen" waardoor er "een onderbenutting van elkaars capaciteiten is". Er is betere communicatie nodig om elkaars zwakten en sterkten beter te kunnen begrijpen. De geïnterviewden zien vooral mogelijkheden voor samenwerking op het gebied van biomarkers. Met behulp van biomarkers kan de extrapolatie van dier naar mens betrouwbaarder worden uitgevoerd, deze biomarkers vormen dan een verbindingsschakel tussen de beide disciplines. Ook wordt er gesteld dat de disciplines al dichterbij elkaar komen doordat de toxicologie zich meer richt op extrapolatie naar de mens en de epidemiologie meer gebruik maakt van biomarkers [22-24]. De toxicogenomics heeft veel overeenkomsten met de moleculaire epidemiologie en de nutrigenomics. Beide richten zich op het bestuderen van de effecten van specifieke componenten uit voeding op moleculair genetisch niveau. Dit vormt een basis voor verdere samenwerking.

#### 4.3.2 *Vormen van samenwerking*

##### Gezamenlijk onderzoek

Samenwerking tussen toxicologie en epidemiologie binnen projecten of experimenten wordt door een geïnterviewde niet als zinvol beschouwd: "Ik denk dat je dan altijd uitkomt bij de integrale risicobeoordeling en niet zozeer bij combi experimenten van toxicologen en epidemiologen." Een

ander geeft de voorkeur aan het samen opstellen van vraagstellingen en heeft daar juist wel positieve ervaring mee, maar geeft aan dat het nog maar weinig gebeurt want “praten is vrijblijvender dan samen onderzoek doen”. Er worden situaties genoemd waarbij er sprake is van samenwerking tussen meerdere disciplines welke als voorbeeld kunnen dienen voor samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen ten behoeve van de risicobeoordeling van stoffen in de voeding. Een voorbeeld is te zien bij het RIKILT, dat samen met het RIVM het Frontoffice Voedselveiligheid vormt. Met het Frontoffice willen zij de VWA snel van een grondig onderbouwde wetenschappelijke risicobeoordeling voorzien. Het hier genoemd voorbeeld betreft vooral samenwerking op beleidsniveau. Echter binnen het Insitute for Risk Assessment Sciences (IRAS) vindt ook veel samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen plaats binnen onderzoeksprojecten. Een onderdeel van het door de Europese Commissie gecoördineerde project over voedselveiligheid in Europa [25] was een project om de bijdrage van de epidemiologie in de risicobeoordeling van chemische stoffen in voedsel en voeding te evalueren [26].

#### Integrale risicobeoordeling

Een aantal geïnterviewden verwacht voordeel van de samenwerking bij het vaststellen van advieswaarden. Er zou op het moment van risicobeoordeling een interdisciplinaire werkgroep gevormd moeten worden die gezamenlijk de beschikbare gegevens beoordeelt. Enerzijds omdat beide disciplines het meeste inzicht hebben in hun eigen studies, anderzijds omdat de ene discipline de studies van de andere discipline objectiever kan beoordelen. Daarbij gaat het niet alleen om toxicologen en epidemiologen maar ook om risicomangers, modeldeskundigen en voedingskundigen. Verder zou de overheid er bij het vaststellen van advieswaarden niet alleen voor moeten zorgen dat er een werkgroep komt voor een integrale risicobeoordeling maar ook dat de uitkomsten daarna richting de bevolking worden gecommuniceerd. Men ziet een leidende rol voor het bureau Risicobeoordeling. “Niemand wil regie nemen en dit mag je niet van een individuele onderzoeker verlangen.” Echter door anderen wordt



gesteld dat het niet nodig is om dit centraal te sturen, omdat overleg en samenwerking vanzelf plaatsvinden indien nodig. De behoefte aan data vanuit toxicologie en epidemiologie kan afhankelijk zijn van de aard van de risicobeoordeling, bijvoorbeeld of het gaat om een nieuwe of bestaande stof en het soort stof. Verder is het belangrijk dat humane data en data van dierexperimenten op de juiste manier worden gecombineerd. Ook de 'European Food Safety Authority' (EFSA) streeft naar een integrale aanpak van vraagstukken. Dit door het samenstellen van panels vanuit diverse disciplines, waaronder toxicologen en epidemiologen, die samen tot een conclusie moeten komen.

#### **4.4 Conclusies**

Het belang van samenwerking wordt ondersteund en men vindt dat de mogelijkheden hiertoe onvoldoende worden benut. Toxicologisch en epidemiologisch onderzoek kunnen elkaar aanvullen met betrekking tot de doorgaans hogere respectievelijk lagere blootstellingsniveaus binnen de gehele blootstellingsrange. De epidemiologie zou zich meer kunnen richten op de hogere blootstelling van 'liefhebbers', deelnemers aan interventiestudies, supplementgebruikers en gevallen van vergiftiging. Wat betreft onderzoek worden biomarkers van blootstelling en intermediaire eindpunten als belangrijke gemeenschappelijke elementen en als verbindingsschakel gezien. Ook zou er aandacht besteed moeten worden aan de terminologie binnen beide vakgebieden, zodat deze de onderlinge communicatie niet bemoeilijkt.

## 5. Slotbeschouwing

---

### 5.1 Methoden

De interviews hebben een grote hoeveelheid informatie opgeleverd over visies op de mogelijkheden voor het gebruik van humane data voor de risicobeoordeling van potentieel schadelijke stoffen in de voeding. Dit rapport is ingegaan op de huidige stand van zaken wat betreft epidemiologie als onderdeel van de risicobeoordeling. Er is daarbij gestreefd de verscheidenheid aan visies en meningen van experts in Nederland weer te geven. We hebben hiervoor een selectie gemaakt van deskundigen op dit gebied van diverse universiteiten en onderzoeksinstituten in Nederland van wie verwacht werd dat hun visie zou bijdragen aan de inhoud van dit rapport. Alle 23 beoogde respondenten waren bereid deel te nemen aan dit onderzoek.

Omdat het een exploratief onderzoek betrof, is gekozen voor een semigestructureerd interview. Deze manier van interviewen had als voordeel dat uitgebreid op specifieke onderwerpen in het expertisegebied van de geïnterviewden kon worden ingegaan wanneer daartoe aanleiding bestond. De continuïteit van de interviews was gewaarborgd doordat één interviewer (GA) bij alle interviews aanwezig is geweest. Het nadeel van een semigestructureerd interview is dat er veel beïnvloedbare factoren zijn en een vertekend beeld kan ontstaan. De interviewer kan veel invloed uitoefenen op het interview door in het gesprek accenten te leggen en met vragen te sturen. Verder kan het houden van persoonlijk interviews leiden tot sociaal wenselijke antwoorden. Bij het verwerken van de interviews is de interpretatie van de antwoorden en extractie van de belangrijkste informatie afhankelijk van de persoon die ze uitwerkt. In deze studie zijn de interviews verwerkt door een andere persoon (JK) dan de interviewer. Echter de interviewer is nauw betrokken geweest bij het tot stand komen van dit rapport, waardoor gezorgd is voor een juiste interpretatie. Ook is gebruik gemaakt van korte samenvattingen van de interviews die direct na afloop

door de interviewer zijn geschreven. Hierdoor is een snel beeld vastgelegd van de belangrijkste visies die naar voren kwamen in de interviews.

## 5.2 Conclusies en onderzoeksbehoeften

De eerste onderzoeksvraag van dit onderzoek richtte zich specifiek op het huidige systeem van de risicobeoordeling. Wat betreft het toxicologische deel komen de hoge doses en de extrapolatie naar de mens uit de interviews naar voren als bronnen van onzekerheid. Deze bronnen van onzekerheid zijn niet nieuw en worden door de meeste geïnterviewden onderschreven.

De tweede onderzoeksvraag was gericht op het toepassen van epidemiologisch onderzoek bij de risicobeoordeling. Veel geïnterviewden zien het nut en de noodzaak in van het gebruik van humane data. Echter vanwege het ontbreken van betrouwbare en precieze blootstellingsgegevens en de afwezigheid van biomarkers van blootstelling schiet de klassieke epidemiologische werkwijze te kort voor gebruik bij de risicobeoordeling.

De derde onderzoeksvraag betrof de mogelijkheden tot verbetering van de risicobeoordeling. Een verscheidenheid aan nieuwe ontwikkelingen kan bijdragen aan verbetering van de risicobeoordeling, zoals ‘omics-technologie’, nieuwe extrapolatiemodellen (o.a. PBPK-modellen) en translationele toxicologie. Mede door het maatschappelijk belang om het gebruik van proefdieren te verminderen staat de (biologie van de) mens binnen de toxicologie steeds meer centraal.

De vierde onderzoeksvraag ging over de raakvlakken tussen toxicologie en epidemiologie binnen de risicobeoordeling. De epidemiologie zou gebruik moeten maken van gecontroleerde interventiestudies, deze bevinden zich op het raakvlak van toxicologie en epidemiologie. Echter, hiervoor is het gebruik van biomarkers van vroege effecten noodzakelijk om een realistische interventieduur mogelijk te maken. Tevens zou de epidemiologie zich kunnen richten op blootstelling en effecten in groepen met een oplopend blootstellingsniveau, van de ‘liefhebbers’ naar gevallen

van vergiftiging. De experts vinden het belangrijk dat bij het initiëren van epidemiologisch onderzoek rekening wordt gehouden met de toepasbaarheid voor de risicobeoordeling. Bovendien werd genoemd dat een goede kwaliteit van het opgeslagen biologisch materiaal erg belangrijk is voor gebruik bij het bepalen van biomarkers.

De laatste onderzoeksvraag betrof de mogelijkheden voor het versterken van de samenwerking tussen toxicologen en epidemiologen. Er is bij vrijwel alle geïnterviewden sprake van de wil tot het versterken van de risicobeoordeling door samenwerking. Het grootste deel van de weerstand die de experts ervaren met betrekking tot samenwerking komt voort uit onbekendheid met het andere vakgebied. Echter de toxicogenomics heeft veel overeenkomsten met de moleculaire epidemiologie en de nutrigenomics, wat een basis vormt voor verdere samenwerking. De nieuwe methode waarmee de risicobeoordeling van stoffen in de voeding op geïntegreerde wijze probabilistisch kan worden uitgevoerd vereist ook samenwerking tussen epidemiologen, voornamelijk voor de blootstellingsinschatting en toxicologen, hoofdzakelijk voor de hazardkarakterisering. Binnen de toxicologie zouden biomarkers van intermediaire eindpunten ontwikkeld kunnen worden die gebruikt kunnen worden in interventiestudies om het tijdspad tot het kunnen waarnemen van effecten te bekorten.

Uit de gevoerde gesprekken werd duidelijk dat vervolgonderzoek gericht zou moeten zijn op het benutten van de expertises van zowel de toxicologie als de epidemiologie. Daarbij dienen de raakvlakken op het gebied van biomarkers goed te worden benut, evenals de complementaire mogelijkheden betreffende blootstellingsrange en gezondheidseindpunten. Om te komen tot een integrale aanpak zijn zowel 'time-integrating' biomarkers van blootstelling nodig, als de eerder genoemde biomarkers van intermediaire eindpunten. Een belangrijke vraag is wat er moet gebeuren als er sprake blijkt te zijn van een grijs gebied tussen de toxicologisch vastgestelde advieswaarde waaronder consumptie veilig is en de epidemiologisch vastgestelde inname waarboven we duidelijke gezondheidseffecten kunnen verwachten. Het is belangrijk meer

informatie te verkrijgen over de gezondheidseffecten bij de mens na overschrijding van de advieswaarde. Het is essentieel dat op basis van een gelijkwaardige samenwerking het wederzijdse begrip wordt bevorderd en de terminologie wordt afgestemd. Dit proces zou kunnen plaatsvinden door het uitvoeren van een casestudie over een relevante blootstelling. Hierin dient de samenwerking tussen beide disciplines vorm te krijgen door gebruik van biomarkers van blootstelling en intermediaire eindpunten en door de resultaten uit beide invalshoeken systematisch en op vergelijkbare wijze te evalueren en vervolgens te integreren. Verwacht mag worden dat aan de hand van een dergelijke casestudie de wederzijdse misconcepties kunnen worden weggenomen en een daadwerkelijk integrale risicobeoordeling verder vorm kan krijgen.

## Literatuur

---

1. Bureau Risicobeoordeling, *Concept Meerjarenprogramma*. 2006, Voedsel en Waren Autoriteit: Den Haag.
2. Panelrapport *Kinderen en chemische stoffen in de voeding*. 2008, Voedsel en Waren Autoriteit: Den Haag.
3. Kreijl, CF, et al., *Ons eten gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland*, in *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, Editor. 2004, Bohn Stafleu Van Loghum: Houten.
4. Pieters, MN and ED Kroese, *Dosis-effect relaties in de humane risicoschatting: een inventarisatie voor stoffen*. 1996, RIVM: Bilthoven.
5. RIVM. *Risico's van stoffen: VSD*. 15-01-2009 [cited 2009 01 27]; Available from: <http://www.rivm.nl/rvs/normen/cons/vsd/index.jsp>.
6. Voedsel en Waren Autoriteit. *Kennisblad Voedselveiligheid: Aflatoxine*. Kennisbank Voedselveiligheid VWA 2008 18-2-2009 [cited 2009 01 27].
7. LNV Consumentenplatform, *Voedsel zonder risico: wensen en grenzen*, in *Themaboekje*. 2004, Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit: Den Haag.
8. *Wet onafhankelijke risicobeoordeling Voedsel en Waren Autoriteit*, in *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*. 2006: Den Haag.
9. Goldbohm, RA, et al., *Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: A structured approach, illustrated by an example on chromium*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2006. **44**(3): p. 294-310.
10. Voedsel en Waren Autoriteit. *Kennisblad Voedselveiligheid: Acrylamide*. Kennisbank Voedselveiligheid VWA 2008 14-07-2008 [cited 2009 01 27].
11. Hogervorst, JGF, et al., *A Prospective Study of Dietary Acrylamide Intake and the Risk of Endometrial, Ovarian, and Breast Cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. **16**(11): p. 2304-2313.
12. Hogervorst, JGF, et al., *Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(5): p. 1428-1438.

13. Hogervorst, JGF, et al., *Dietary Acrylamide Intake Is Not Associated with Gastrointestinal Cancer Risk*. J. Nutr., 2008. **138**(11): p. 2229-2236.
14. Hogervorst, JGF, et al., *Dietary Acrylamide Intake and Brain Cancer Risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(5): p. 1663-1666.
15. Hogervorst, JGF, et al., *Lung Cancer Risk in Relation to Dietary Acrylamide Intake*. J. Natl. Cancer Inst., 2009. **101**(9): p. 651-662.
16. Gezondheidsraad, *Benchmark-dosismethode: afleiding gezondheidskundige advieswaarden in nieuw perspectief*. 2003, Gezondheidsraad: Den Haag.
17. Mossink, J, et al., *De relatie tussen voeding en gezondheid*. 2007, TNO: Delft.
18. Gezondheidsraad, *Onzekerheidsfactoren bij risicobeoordeling*. 2008, Gezondheidsraad: Den Haag.
19. Filip, C, *SAFE FOODS; promoting food safety through a new integrated risk analysis approach for foods*. Nutrition Bulletin, 2005. **30**(2): p. 194-195.
20. van der Voet, H and W Slob, *Integration of Probabilistic Exposure Assessment and Probabilistic Hazard Characterization*. Risk Analysis, 2007. **27**(2): p. 351-371.
21. Ocke, M, E Buurma-Rethans, and H Fransen, *Dietary supplement use in the Netherlands*. 2005, RIVM: Bilthoven.
22. Peppelenbos, H and A de Deugd-van Kalkeren, *Wat gaan we eten?* 2007, Wageningen-UR, ZonMw, RIVM en TNO: Den Haag. p. 128.
23. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding, *De rol van Voeding bij het ontstaan van kanker*. 2004, Amsterdam: KWF Kankerbestrijding. 149.
24. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding, *Biomarkers en Kanker*. 2007, Amsterdam: KWF Kankerbestrijding.
25. Smith, M, *Food Safety in Europe (FOSIE): risk assessment of chemicals in food and diet: overall introduction*. Food and Chemical Toxicology, 2002. **40**(2-3): p. 141-144.
26. van den Brandt, P, et al., *The contribution of epidemiology*. Food and Chemical Toxicology, 2002. **40**: p. 387-424.

## Bijlagen

---

### *Bijlage 1 Lijst van afkortingen*

#### Begrippen

ADI	Acceptable Daily Intake (aanvaardbare dagelijkse inname)
ALARA	As Low As Reasonably Achievable (zo laag als redelijkerwijze bereikbaar is)
ArfD	Acute Reference Dose
BMD	Benchmark Dose
DALY	Disability Adjusted Life Year (vergelijkingsmaat voor de ziektelast)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
MOE	De verhouding tussen NOAEL en de geschatte blootstellingsdosis
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic modelling
PLM	Post Launch Monitoring
TDI	Tolerable Daily Intake (toelaatbare dagelijkse inname)
VSD	Virtually Safe Dose (nagenoeg veilige dosis)

#### Instituten en organisaties

EFSA	European Food Safety Authority (EU)
IRAS	Institute for Risk Assessment Sciences
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
RIKILT	Instituut voor voedselveiligheid
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
TNO	Nederlandse organisatie voor toegepast natuurwetenschappelijk onderzoek
UMC	Universitair Medisch Centrum
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit



*Bijlage 2 Lijst van geïnterviewden (op alfabetische volgorde)*

- Dhr. prof. dr. B.J. Blaauboer  
Institute for Risk Assessment Sciences; Universiteit Utrecht, Utrecht
- Mw. dr. ir. R.A. Bausch-Goldbohm  
Preventie en Zorg; TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
- Mw. prof. dr. H.M. Boezen  
Disciplinegroep Epidemiologie; UMC Groningen, Groningen
- Dhr. prof. dr. ir. P.A. van den Brandt  
Capaciteitsgroep Epidemiologie; Universiteit Maastricht, Maastricht
- Dhr. prof. dr. ir. B. Brunekreef  
Institute for Risk Assessment Sciences; Universiteit Utrecht, Utrecht
- Mw. prof. dr. ir. E.J.M. Feskens  
Afdeling Humane Voeding; Wageningen Universiteit, Wageningen
- Dhr. drs. A.P. Freidig  
TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
- Dhr. dr. ir. L.A.P. Hoogenboom  
RIKILT, Instituut voor voedselveiligheid, Wageningen
- Dhr. ir. J.D. van Klaveren  
RIKILT, Instituut voor voedselveiligheid, Wageningen
- Dhr. prof. dr. J.C.S. Kleinjans  
Capaciteitsgroep Gezondheids-risicoanalyse en Toxicologie  
Universiteit Maastricht, Maastricht
- Dhr. prof. dr. ir. D. Kromhout  
Afdeling Humane Voeding; Wageningen Universiteit, Wageningen  
Gezondheidsraad, Den Haag
- Dhr. prof. dr. F.X.R. van Leeuwen  
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting; RIVM, Bilthoven  
Leerstoelgroep Toxicologie; Wageningen Universiteit, Wageningen
- Dhr. dr. M.J.B. Mengelers  
Bureau Risicobeoordeling; Voedsel en Waren Autoriteit, Den Haag

- Dhr. prof. dr. J. Meulenbelt  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; RIVM, Bilthoven  
Institute for Risk Assessment Sciences; Universiteit Utrecht, Utrecht
- Mw. dr. P.H.M. Peeters  
Divisie Julius Centrum; UMC Utrecht, Utrecht
- Mw. prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens  
Leerstoelgroep Toxicologie; Wageningen Universiteit, Wageningen
- Dhr. prof. dr. B. Sangster  
European Food Safety Authority; ASAT-initiative
- Dhr. prof. dr. ir. W. Slob  
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting; RIVM, Bilthoven  
Institute for Risk Assessment Sciences; Universiteit Utrecht, Utrecht
- Mw. dr. ir. E.H.M. Temme  
RIKILT, Instituut voor voedselveiligheid, Wageningen
- Dhr. dr. R.M.C. Theelen  
Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid; LNV, Den Haag
- Dhr. dr. H. Verhagen  
Centrum voor Voeding en Gezondheid; RIVM, Bilthoven
- Dhr. dr. H. van der Voet  
Biometris; Plant Research International, Wageningen  
RIKILT, Instituut voor voedselveiligheid, Wageningen
- Dhr. prof. dr. R.A. Woutersen  
TNO Kwaliteit van Leven, Zeist  
Leerstoelgroep Toxicologie; Wageningen Universiteit, Wageningen

## Colofon

---

Humane Risicobeoordeling *in zicht*.

Een inventarisatie van de mogelijkheden voor het optimaliseren van het gebruik van humane data bij de risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding.

Een studie in opdracht van Bureau Risicobeoordeling van de Voedsel en Waren Autoriteit.



AGROTECHNOLOGY &  
FOOD SCIENCES GROUP  
WAGENINGEN UR