

Nieuwe stappen in het modelleren van inwendige blootstelling aan chemische stoffen

Verslag van de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie sectie arbeidstoxicologie, 23 oktober 2009

Wil ten Berge¹ en Nicole Palmén²

Programma:

Frans Jongeneelen, IndusTox Consult:
Inleiding op het onderwerp

Daan Huizer, IndusTox Consult:
Modellering van de inwendige belasting

Jelle Vlaanderen, IRAS-UU:
Vergelijking van verschillende maten voor externe en interne blootstelling van benzeen in epidemiologische studies

Wil ten Berge, Santoxar:
Fysiologische model voor opname van stoffen via de huid

Marco Zeilmaker, RIVM:
External and internal exposure: Generic approaches using PBPK modelling

Frans Jongeneelen, IndusTox Consult, schetste de ontwikkeling in het wetenschappelijk analyseren en kwantificeren van de blootstelling van werknemers en de algemene bevolking. Voor 1975 waren vooral stationaire metingen in gebruik. Vanaf 1975 is steeds meer gerapporteerd over persoonsgebonden metingen en over biomonitoring in uitademingslucht en urine. Vanaf 1985 heeft huidblootstelling meer en meer aandacht gekregen, maar het betreft vooral het kwantificeren van de externe blootstelling met behulp van lapjes absorberend materiaal op de huid of bemonsteren van de huid door wassen met verbandgaas, bevochtigd met een oplosmiddel. Vanaf 1980 krijgt ook de ontwikkeling van zogenaamde op de fysiologie gebaseerde toxicokinetische modellen, zogenaamde PBPK- of PBTK- modellen steeds meer aandacht. Dat het belangrijk is de inwendige blootstelling vast te stellen illustreerde hij met een aantal praktijkvoorbeelden toegespitst op polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK). Verhoogde blootstelling aan PAK kan gemeten worden op geleide van de concentratie hydroxypyreen in de urine, een goede biomarker voor PAK. Kunstgras wordt steeds meer gebruikt voor buitensporten. Fijn gemalen rubber is een van de bestanddelen van de kunstgrasmat, maar dit bevat polycyclische aromaten. De vraag was of blootstelling via inhalatie en/of huidcontact met dit fijn gemalen rubber zou leiden tot opname van polycyclisch aromaten. In de praktijk bleek de uitscheiding van hydroxypyreen

voor en na een periode van intensief contact van voetballers met een training en een wedstrijd niet verhoogd. In een experimentele studie met vrijwillige blootstelling aan bitumendamp werd aangetoond, dat de blootstelling aan PAK voor 50% afkomstig was van huidblootstelling. De babys van sigaretten rokende moeders hadden een verhoogde uitscheiding van hydroxypyreen in vergelijking met die van niet rokende moeders, een duidelijk bewijs voor een verhoogde blootstelling via de placenta aan PAK.

Daan Huizer, IndusTox Consult, beschreef de ontwikkeling van een generiek PBPK model in het kader van het CEFIC Long Range Research Initiative. Kenmerken van het nieuwe model zijn.

- Opname via inademing, ingestie en huidcontact
- Uitscheiding via ademlucht en urine
- Concentraties in bloed, weefsels, urine en uitademingslucht
- Opname en verdeling in het lichaam op grond van arteriële en veneus bloedvolume, orgaanvolumes, bloedstroomsnelheid per orgaan en verdelingscoëfficiënten bloed/lucht en bloed/orgaanweefsel.
- Bloed/lucht en bloed/weefsel partitie coëfficiënten afgeleid via betrouwbare QSARs met simpele fysisch-chemische constanten als onafhankelijke variabelen.
- Biotransformatie op basis van verzadigingskinetiek, waarin de eliminatie van de te metaboliseren stof en de biotransformatie van het nieuwe metaboliet onafhankelijk van elkaar gemodelleerd kunnen worden. Dit is van belang wanneer meerdere metabolieten uit de te metaboliseren stof gevormd kunnen worden.
- Biotransformatie mogelijk in ieder orgaan, dus niet alleen in de lever.
- Resorptie en uitscheiding via de nier op basis van heldere regels.
- Opname via de huid beschreven als een PBPK-model met het stratum corneum als compartiment, waarin verdamping, absorptie en permeatie als onafhankelijke processen beschreven worden.

Dit model is vooral van belang om een eerste indruk te krijgen van de orde van grootte van opname, verdeling, biotransformatie en uitscheiding van een stof via alle opname routes, waarbij maar relatief weinig specifieke informatie over een stof beschikbaar is. Ervaring is wel gewenst bij het inschatten van de biotransformatie en de bijbehorende kinetiek.

¹ arbeidstoxicoloog Santoxar; wtberge@planet.nl

² arbeidstoxicoloog/hygiënist Encare Arbozorg; nicole.palmen@encare.nl

Jelle Vlaanderen, IRAS: RUU, evalueerde diverse epidemiologische onderzoeken van werknemers die beroepsmatig aan benzeen waren blootgesteld. De huidige blootstelling respons relaties (BRR) voor leukemie zijn nu gebaseerd op waarnemingen aan een beperkte groep mensen in een bepaalde regio (Pliofilm cohort). Het doel van zijn onderzoek was een groot aantal recente epidemiologische onderzoeken op kwaliteit te selecteren en hiervan de blootstelling respons relatie (BRR) voor het effect leukemie te beschrijven. Voor de beschrijving van deze BRR maakte hij gebruik van zogenaamde "splines". Een spline mag beschouwd worden als een regressie met behulp van polynomen, maar voor verschillende delen van de regressielijn wordt een andere polynome relatie gebruikt. De verschillende polynome regressielijnen van de spline vertoonden de beste fit bij knopen (wijziging van de polynoom) van de 20ste, 50ste en 80ste percentielwaarde van de blootstelling, wanneer gebruik gemaakt werd van een niet lineair model. Dit niet lineaire model vertoonde een supralineaire BRR voor het effect leukemie. De statistische significantie van dit niet-lineaire model was maar weinig verschillend van die van een lineair model.

De consequentie van het niet lineaire model voor de voorspelling van leukemie bij lage blootstelling toont zeer grote verschillen met de huidige BRR (Pliofilm cohort). Een geringe cumulatieve blootstelling van 10 ppm jaren zou al een verhoogd risico om te sterven aan leukemie van 14 % kunnen veroorzaken. Echter een van de grote problemen van dit soort epidemiologisch onderzoek is, dat men piekblootstellingen niet registreert. Kortdurende hoge blootstellingen kunnen tijdelijk tot verzadiging van de primaire ontgiftingsroute leiden en dragen zo onevenredig bij aan het risico op leukemie. Dit is met wiskundige modellen moeilijk in kaart te brengen.

Wil ten Berge, Santoxar, presenteerde een PBPK model voor de huidopname. Dit model beschrijft herhaald kortstondig huidcontact met stoffen, waarbij de stof van het huidoppervlak verdwijnt door verdamping, absorptie en permeatie. Deze processen worden onafhankelijk van elkaar gemodelleerd. De verdampingssnelheid wordt beschreven volgens het verdampingsmodel van de REACH guidance appendix R14.1. Het beschrijft niets anders dan de verdamping van een laagje vloeistof op de huid in $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{uur}$. De absorptiesnelheid in het stratum corneum (SC) wordt benaderd door de permeatie coëfficiënt (berekend met een QSAR) in cm/uur te delen door de SC/water verdelingscoëfficiënt (berekend met een QSAR) en deze te vermenigvuldigen met de dichtheid van de stof (mg/cm^3). Dit resulteert in een absorptiesnelheid in $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{uur}$. Het vloeistoflaagje op het SC verdwijnt dus door verdamping en absorptie. Er wordt een limiet gesteld aan de hoeveelheid die in het SC geabsorbeerd kan worden. Als het SC verzadigd is, kan de stof alleen nog maar via verdamping van het oppervlak van het SC verdwijnen. Echter na volledige verdamping van de vloeistof blijft een SC achter, geladen met de geabsorbeerde stof. De stof in het droge SC zal óf verdampen uit de SC of opgenomen worden in het bloed. De maximale opname in het bloed is gerelateerd aan de maximale opname uit een waterige oplossing van de stof. Met behulp van dit model werd de verdamping van geurstoffen in par-

fums gesimuleerd. De gesimuleerde en experimenteel verdampte fractie van deze stoffen kwamen goed overeen.

Marco Zeilmaker, RIVM, presenteerde de status van de ontwikkeling van generieke PBPK-modellen voor rat en mens binnen het RIVM. Het doel van dit project is niet om stofspecifieke vragen te beantwoorden, maar om hiermee conceptuele vraagstukken te benaderen, zoals wat is het gevolg van een wijziging in leeftijdsopbouw of in piekblootstellingen. De aanpak kent parallellen met die van Daan Huizer. In het RIVM-model zal vooral de nadruk liggen op de grote variatie binnen mensen zoals voor leeftijd, lichaamsgewicht, huiddikte, orgaangewicht, bloedvolume, alveolaire ventilatie, pompnelheid hart, biotransformatie etc. Op deze wijze wordt een beter inzicht verkregen in de grote variatie in de opname, verdeling, biotransformatie en uitscheiding van stoffen. Dit zal de kwaliteit van normstelling aanzienlijk verbeteren en een betere onderbouwing van veiligheidsfactoren opleveren bij het vertalen van doseringen en effecten bij proefdieren naar de mens.

Het laatste deel van de middag was een discussie over de vraag, of het modelleren van inwendige blootstelling echt bijdraagt aan een beter inzicht in het belang van de verschillende blootstellingsroutes en dus een betere risico-beoordeling. Bij proefdieren is het mogelijk de interne concentratie in orgaanweefsel te meten, maar bij de mens niet. Het is wel mogelijk bij de mens de concentratie in bloed, urine en uitademingslucht te meten. Er blijft dus altijd wat onzekerheid. Hoe kun je nu systematische fouten uit het model halen? De opname van lipofiele stoffen kan heel anders verlopen dan nu gemodelleerd wordt bij generieke PBPK-modellen. Echter, de gangbare praktijk van risico-beoordeling met veiligheidsfactoren is ook onzeker. Het voordeel hiervan is dat het hanteerbaar is, met veiligheidsfactoren kun je toch ook een redelijk niveau van veilige blootstelling aangeven zonder allerlei ingewikkelde berekeningen.

Bovendien zijn er een aantal positieve aspecten van PBPK modellen aan te geven. Het dwingt mensen na te denken hoe blootstelling tot stand komt, omdat men een aantal processen moet beschrijven. Op het gebied van de blootstelling van de huid kan men zeggen dat de 100% huidabsorptie als voorgeschreven door Europese regelgeving niet erg aannemelijk is voor vloeistoffen met een dampspanning van meer dan 1000 Pascal. Verder kunnen generieke PBPK-modellen inzicht geven over de verschillen in absorptie en verdeling via verschillende opname routes als inademing, ingestie via diët of drinkwater of via een maagsonde, en direct huidcontact. Ook de invloed van piekblootstellingen aan benzeen en aan butadiëen versus langdurige lage blootstelling kunnen met behulp van PBPK-modellen inzichtelijk gemaakt worden.