

## Onzekerheid en variabiliteit bij het beoordelen van chemische blootstelling op de werkplek

Daan Huizer<sup>1</sup>

Het beoordelen van gezondheidsrisico's ten gevolge van het vrijkomen van chemische stoffen op de werkplek kent tenminste twee belangrijke aspecten:

1. de blootstellingsbeoordeling waarbij de hoogte van de blootstelling wordt bepaald, en
2. de effectbeoordeling die gericht is op het bepalen van de capaciteit van een chemische stof om nadelige gezondheidseffecten te veroorzaken.

De blootstelling aan chemische stoffen op de werkplek kan worden bepaald middels het kwantificeren van externe (omgevingslucht) of interne (bloed, urine) concentraties van chemische stoffen of hun afbraakproducten, ook wel metabolieten. Volgens de klassieke aanpak wordt de blootstelling bepaald middels het uitvoeren van persoonsgebonden luchtmetingen bij medewerkers in hun werkomgeving. Recenter is de aandacht voor interne concentraties, die dichterbij het doelorgaan worden bepaald. Dit wordt verwacht te resulteren in het nauwkeuriger vaststellen van de relatie tussen blootstelling en respons, en zodoende tot een grotere precisie bij het uitvoeren van risicoschattingen. In de afgelopen jaren heeft dit geleid tot een toename van humane biomonitoring als methode om gevaarlijke stoffen of hun afbraakproducten vast te stellen in lichaamsvloeistoffen als bloed en urine. Naast het uitvoeren van metingen in deze lichaamsvloeistoffen worden inwendige doses in doelorganen in toenemende mate voorspeld met computermodellen. Het gaat hierbij vaak om zogenoemde farmacokinetische (PBPK) of toxicokinetische (PBTK) modellen, die gebaseerd zijn op de humane fysiologie. Met dit soort modellen wordt de absorptie, verspreiding (distributie), afbraak (metabolisme) en excretie van chemische stoffen die het lichaam binnentreden voorspeld, waarbij een mechanistische benadering wordt gevolgd.

Afhankelijk van de wijze waarop de blootstelling wordt vastgesteld en de context waarin dit plaatsvindt, kunnen bronnen van variabiliteit en/of onzekerheid een rol spelen in de gemeten of geschatte externe (lucht) of interne (biologische media) concentratie. Onzekerheid wordt veroorzaakt door een gebrek aan kennis en kan in principe worden gereduceerd, bijvoorbeeld door het uitvoeren van preciezer metingen of gebruik van preciezer methodes. Variabiliteit is aanwezig in iedere populatie ten gevolge van fysiologische verschillen tussen mensen, individueel gedrag en variatie in ruimte en tijd. Bronnen van variabiliteit en onzekerheid komen voor op iedere werkplek en oefenen zodoende invloed uit op de blootstellingsbeoordeling en de daaropvolgende risicobeoordeling. Het kwantificeren van parameter onzekerheid en interindividuele variabiliteit kan inzicht verschaffen in de onderliggende oorzaken van variatie in blootstellings-schattingen.

Dit proefschrift heeft als doel om de beoordeling van blootstelling aan chemische stoffen op de werkplek te verbeteren door het kwantificeren van bronnen van onzekerheid en variabiliteit in verschillende blootstellingssituaties. Hierbij ligt de nadruk op luchtconcentraties en interne concentraties van chemische stoffen, die zijn vastgesteld door middel van persoonsgebonden luchtmetingen op de werkplek en middels schattingsmodellen voor interne blootstelling. In dit kader zijn verschillende bronnen van onzekerheid en variabiliteit kwantitatief in kaart gebracht om meer inzicht te krijgen in hun afzonderlijke invloed op de totale variatie. Deze informatie kan door beleidsmakers worden aangewend om uitkomsten van modelsimulaties voor de werkplek beter te kunnen interpreteren middels het identificeren van de fractie van de populatie *at risk* en de mate van zekerheid dat de schatting klopt.

<sup>1</sup> Promotie instituut: Radboud Universiteit, Nijmegen; promotiedatum: 12 januari 2016

Daarnaast kunnen modelparameters worden geïdentificeerd die onzekerheid in schattingen tot gevolg hebben, met als doel om de beoordeling van chemische blootstelling op de werkplek te verbeteren.

In *Hoofdstuk 2* wordt aangetoond dat het gebruik van verschillende types meetkoppen voor het persoonsgebonden meten van inhaleerbaar aerosol in de rubberindustrie onzekerheid introduceren, doordat ze geen identieke luchtconcentraties meten. Verschillen in de gemiddelde luchtconcentratie, zoals gemeten met verschillende types meetkoppen op de werkplek, lopen op tot een factor twee. Afhankelijk van welke van de zes geteste meetkoppen werd gebruikt, werd de luchtconcentratie onderschat dan wel overschat in vergelijking met de gouden standaard. Op basis van statistische analyses is voor iedere meetkop een ratio berekend om de prestatie ten opzichte van de gouden standaard uit te drukken. Mogelijke versturende factoren die de prestatie konden beïnvloeden, zoals windsnelheid, temperatuur en afstand tot de bron, zijn apart geïdentificeerd. De geschatte prestatie-ratio's varieerden gemiddeld binnen een factor drie.

Ondanks het feit dat de meeste van de onderzochte meetkoppen gebruikt mogen worden volgens bestaande meetprotocollen, bleken ze op basis van hun prestaties zoals berekend in dit onderzoek niet te voldoen aan de randvoorwaarden. Dientengevolge kan de keuze voor een (gecertificeerde) meetkop voor het uitvoeren van persoonsgebonden metingen leiden tot een toename van de onzekerheid in het meetresultaat. Echter, in vergelijking met de totale variatie in de luchtmetingen die binnen dit onderzoek zijn uitgevoerd, is de invloed van de meetfout door gebruik van de meetkop met 5 - 17% relatief klein.

In *Hoofdstuk 3* is beschreven hoe persoonsgebonden metingen, zoals uitgevoerd bij leerlingmetselaars en hun docenten op zes verschillende opleidingscentra tijdens het gebruik van oefenmortel, gebruikt kunnen worden om de blootstelling aan respirabel stof en kristallijn silica te voorspellen. Op basis van de verzamelde meetgegevens is een empirisch statistisch model ontwikkeld, waarmee relevante determinanten van blootstelling gekarakteriseerd zijn die invloed hebben op de interindividuele en intra-individuele variabiliteit in de blootstelling aan respirabel stof. Een simpel model met factoren zoals het type uitgevoerde werkzaamheden, het type opleidingscentrum en de aanwezigheid van een luchtbehandelingsysteem verklaarde meer dan 50% van de totale variatie in de gemeten luchtconcentratie respirabel stof. Op basis van dit model konden beheersmaatregelen worden geadviseerd om de blootstelling te verlagen, zoals het verminderen van vegen met een bezem en de installatie van een luchtbehandelingsysteem.

In de volgende hoofdstukken wordt ingegaan op bronnen van variatie bij het vaststellen van de interne concentratie met behulp van blootstellingsmodellen.

In *Hoofdstuk 4* wordt een methode beschreven om parameter onzekerheid en interindividuele variabiliteit in de uitkomsten van het generieke humaan fysiologisch kinetisch (PBPK) model BIONORMTOX te kunnen scheiden door toepassing van geneste Monte Carlo simulatie. In dit hoofdstuk is de bloedconcentratie aceton gesimuleerd tijdens en na afloop van een 4 uur durende blootstelling aan 2-propanol via de lucht. Hierbij is aangetoond dat de invloed van interindividuele variabiliteit en onzekerheid varieert over de tijd, van de opnamefase, via de *steady-state* fase, naar de eliminatiefase. Gedurende de opnamefase speelde interindividuele variabiliteit de belangrijkste rol bij het voorspellen van de variatie van de acetonconcentratie in bloed. Nadat de blootstelling beëindigd werd, nam de parameteronzekerheid toe door met name de metabole parameters van aceton, terwijl de variabiliteit ongewijzigd bleef. Deze studie illustreert hoe het scheiden van informatie over onzekerheid en variabiliteit beleidsmakers kan helpen in hun besluit om zich ter ondersteuning van de risicobeoordeling te richten op het identificeren van gevoelige individuen of op het stimuleren van aanvullend onderzoek om meer accurate schattingen te verkrijgen voor bepaalde parameters.

*Hoofdstuk 5* demonstreert hoe het BIONORMTOX model kan worden ingezet om de coherentie tussen luchtgrenswaarden (OELs) en hun corresponderende biologische grenswaarde (BLV) te evalueren. Hiervoor werden interne concentraties 2-propanol en aceton gesimuleerd na inhalatieblootstelling op het niveau van de luchtgrenswaarde (OEL). Het deel van de arbeidspopulatie waarvoor interne concentraties werden voorspeld onder de biologische grenswaarde (BLV) na inhalatieblootstelling op het niveau van de OEL, de zogenoemde 'vals positieven', werd hierbij als maat voor incoherentie genomen. De invloed van variabiliteit en onzekerheid in de inputparameters op de voorspelde interne concentraties werd gescheiden middels geneste Monte Carlo simulatie. Hoewel werd aangetoond dat de BLV's voor 2-propanol en aceton met 50% zekerheid coherent waren met hun OEL voor het grootste deel van de arbeidspopulatie (55 - 98%), werd voor een fractie van de populatie een hogere kans op incoherentie tussen OEL en BLV gevonden. Er zijn aanwijzingen dat de interne concentraties afnemen met toename in lichaamsgewicht, wat impliceert dat er een grotere kans op incoherentie bestaat voor individuen met een hoger lichaamsgewicht. Echter, incoherentie impliceert niet noodzakelijkerwijs dat nadelige gezondheidseffecten zullen optreden, aangezien OELs oorspronkelijk afgeleid zijn van toxiciteitsgegevens en zodoende directer gekoppeld zijn aan nadelige gezondheidseffecten dan de meeste BLV's. Om antwoord te geven op de vraag of eventuele incoherentie aanvaardbaar is, zou zowel een maximale fractie van de populatie die de luchtgrenswaarde (OEL) overschrijdt moeten worden vastgesteld, als een minimale zekerheid dat deze fractie juist is vastgesteld.

In *Hoofdstuk 6* wordt een case study beschreven over de toepassing van PBPK modellen in combinatie met gemeten biomonitoringsgegevens om de luchtconcentratie acrylnitril (ACN) tijdens een chemisch incident te herleiden. Het betreft een incident bij het decontamineren van een tankwagon, waarbij een bewusteloos geraakte schoonmaker door zijn collega's wordt geëvacueerd. Bij de vier schoonmakers die betrokken waren bij deze evacuatie is op verschillende momenten na het incident de bloedconcentratie N-2-cyanoethylvaline (CEV) bepaald. Hierbij is zogenaemde *reversed dosimetry* toegepast in combinatie met geneste Monte Carlo simulatie om de variatie in de voorspelde luchtconcentratie te kwantificeren ten gevolge van onzekerheden in chemische en scenario-gerelateerde inputgegevens en variabiliteit in fysiologische parameters, op basis van de verzamelde bloedmetingen op 25 en 85 dagen na het incident. Onzekerheid in de exacte blootstellingsduur tijdens het incident had de grootste invloed op de modelvoorspellingen. Tevens werd aangetoond dat de onzekerheid in de voorspelling verder kan worden teruggebracht door het verzamelen van biomonitoringsgegevens zo snel als mogelijk na het incident. Het verzamelen van specifieke informatie over individuele fysiologische kenmerken van de betrokkenen, zoals hun lichaamsgewicht, kon de variatie in deze case study terugbrengen met 5 tot 20%.

In *Hoofdstuk 7* worden de resultaten van een aantal simulaties gepresenteerd, die zijn uitgevoerd om de variabiliteit in externe blootstellingsconcentraties te combineren met onzekerheid en variabiliteit in PBPK modellen om interne concentraties te kunnen schatten. De volgende conclusies over het belang van het separaat kwantificeren van onzekerheid en variabiliteit bij het modelleren van blootstelling op de werkplek worden getrokken:

- Variabiliteit in de luchtconcentratie van chemische stoffen op de werkplek draagt in grote mate bij aan de voorspelde variatie in interne concentraties bij medewerkers. Zonder een degelijke, kwantitatieve karakterisatie van variabiliteit in de luchtconcentratie is de toegevoegde waarde van het kwantificeren van onzekerheid en variabiliteit in interne blootstelling, bijvoorbeeld middels PBPK modellen, beperkt.
- De invloed van bronnen van variabiliteit en onzekerheid op de voorspelde variatie in interne concentratie staat niet vast, maar varieert tussen de verschillende fasen van blootstelling, van de opnamefase, via de steady-state fase naar de eliminatiefase. Het exacte verloop van het blootstellingsscenario, waaronder de duur en hoogte van de concentratie, beïnvloedt het verloop van deze verschillende fasen. Om inzicht te krijgen in de relevante bronnen van onzekerheid en variabiliteit in de interne blootstelling op een vastgesteld moment, is het zodoende essentieel om over informatie te beschikken over de fase van blootstelling.

Op basis van deze conclusies wordt aangeraden om bronnen van variatie in de luchtconcentratie op de werkplek

goed te karakteriseren alvorens de interne concentratie van chemische stoffen vast te stellen middels blootstellingsmodellen, in het bijzonder wanneer grote variatie in de luchtconcentratie verwacht wordt. Alleen in dat geval zullen schattingen van de interne concentratie middels (PBPK) modellen toegevoegde waarde hebben ten opzichte van het verzamelen van biologische metingen.

Tenslotte wordt geadviseerd om vaker geneste Monte Carlo simulatie in combinatie met parameter importance analyse toe te passen bij de risicobeoordeling, om parameters die onzekerheid en variabiliteit introduceren te identificeren en te kwantificeren. Analyse van de onzekerheidscomponent geeft een indicatie van het niveau van zekerheid van de schatting en zodoende de noodzaak om aanvullend onderzoek te doen om nauwkeuriger schattingen te kunnen uitvoeren. Analyse van de variabiliteitscomponent kan worden ingezet om gevoelige individuen of de fractie van de populatie at risk te identificeren en daarmee de relevantie om beheersmaatregelen te implementeren om de blootstelling te reduceren.

*Hardcopy exemplaren van het proefschrift zijn kosteloos beschikbaar bij de auteur.*

*Aanvragen kan via [daan.huizer@caesar-consult.nl](mailto:daan.huizer@caesar-consult.nl).*

## Publicaties

### *Hoofdstuk 2*

de Vocht F, Huizer D, Prause M, Jakobsson K, Peplonska B, Straif K, Kromhout H.

Field comparison of inhalable aerosol samplers applied in the European rubber manufacturing industry.

Int Arch Occup Environ Health. 2006 Sep;79(8):621-9. Epub 2006 Feb 28.

### *Hoofdstuk 3*

Huizer D, Spee T, Lumens M, Kromhout H.

Exposure to respirable dust and crystalline silica in bricklaying education at Dutch vocational training centers.

Am J Ind Med. 2010 Jun;53(6):628-34. doi: 10.1002/ajim.20823.

### *Hoofdstuk 4*

Huizer D, Oldenkamp R, Ragas AM, van Rooij JG, Huijbregts MA.

Separating uncertainty and physiological variability in human PBPK modelling: The example of 2-propanol and its metabolite acetone.

Toxicol Lett. 2012 Oct 17;214(2):154-65. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.08.016. Epub 2012 Aug 27.

### *Hoofdstuk 5*

Huizer D, Huijbregts MA, van Rooij JG, Ragas AM.

Testing the coherence between occupational exposure limits for inhalation and their biological limit values with a generalized PBPK-model: the case of 2-propanol and acetone.

Regul Toxicol Pharmacol. 2014 Aug;69(3):408-15. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.05.004. Epub 2014 May 20.

### *Hoofdstuk 6*

Huizer D, Ragas AM, Oldenkamp R, van Rooij JG, Huijbregts MA.

Uncertainty and variability in the exposure reconstruction of chemical incidents--the case of acrylonitrile.

Toxicol Lett. 2014 Dec 15;231(3):337-43. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.07.019. Epub 2014 Jul 19.